

53481

**CUALIFICACION DEL PROCESO DE LIMPIEZA DE AREAS Y EQUIPO PARA LA
MANUFACTURA DE COMPRIMIDOS EN UNA INDUSTRIA FARMACEUTICA**

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

**Facultad de Ciencias y Humanidades
Departamento de Química Farmacéutica**

**CUALIFICACION DEL PROCESO DE LIMPIEZA DE AREAS Y EQUIPO PARA LA
MANUFACTURA DE COMPRIMIDOS EN UNA INDUSTRIA FARMACEUTICA**

INGRID PATRICIA MARTINEZ COSILLO



**Trabajo de graduación presentado para optar
al grado académico de licenciada en Química farmacéutica.**

Guatemala

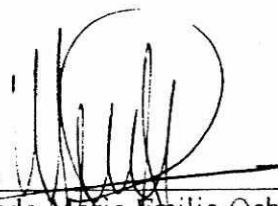
1998

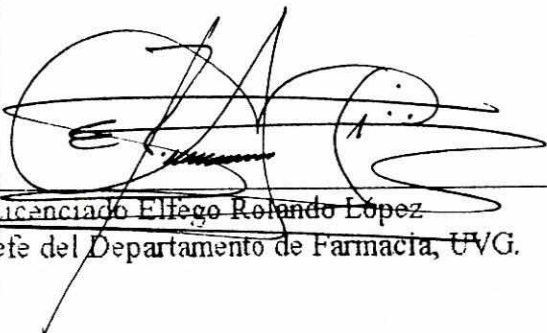
Vo. Bo.

(f) 
Licenciado Luis Enrique Medrano Portillo
Asesor

Tribunal:

(f) 
Licenciado Luis Enrique Medrano Portillo
Laboratorios LAFCO

(f) 
Licenciado Mario Emilio Ochoa Arango
Laboratorios UNIPHARM

(f) 
Licenciado Eliego Rolando López
Jefe del Departamento de Farmacia, UVG.

Fecha de aprobación: 21 de octubre de 1998

A DIOS,
a mis padres,
a mis hermanos,
a mi familia
a mi asesor
y amigos.

CONENIDO

	Páginas
RESUMEN	IX
I. INTRODUCCION	1
II. MARCO CONCEPTUAL	2
A. Antecedentes	3
B. Justificación	3
C. Planteamiento del problema	4
D. Alcances y límites	4
III. MARCO TEORICO	5
IV. MARCO METODOLOGICO	15
A. Objetivos	15
B. Hipótesis	15
C. Variables	15
D. Población y muestras	16
E. Procedimiento	16
F. Diseño de Investigación	17
G. Análisis estadístico	17
V. MARCO OPERATIVO	18
A. Recabación y tratamiento de datos	18
B. Recursos	18
VI. RESULTADOS	20
VII. DISCUSION	26
VIII. CONCLUSIONES	28

	Páginas
IX. RECOMENDACIONES	29
X. BIBLIOGRAFIA	30
ANEXOS	
A. Operaciones estándar de limpieza	31
B. Espectros de áreas	34
C. Espectros de equipo	58
D. Espectro de solución detergente	65

LISTA DE TABLAS

Tabla	Página
6.1 Area de compresión 1 con ciprofloxacina y presencia de detergente	20
6.2 Area de compresión 1 con tinidazol y presencia de detergente	21
6.3 Area de compresión 1 con ibuprofen y presencia de detergente	21
6.4 Area de compresión 1 con dexametasona y presencia de detergente	22
6.5 Area de compresión 1 con loratadina y presencia de detergente	22
6.6 Area de compresión 2 con tetraciclina y presencia de detergente	23
6.7 Area de compresión 2 con acetaminofen y presencia de detergente	23
6.8 Area de recubrimiento con tinidazol y presencia de detergente	24
6.9 Area de cápsulas con diclofenaco sódico y presencia de detergente	24
6.10 Equipo con principio activo y presencia de detergente	25

RESUMEN

Se cualificó el Procedimiento de Operación Estándar de limpieza de la industria farmacéutica en estudio para áreas y equipo. Las áreas y equipo evaluados fueron: área de compresión, área de recubrimiento, área de cápsulas, V-Blender, tableteadora excéntrica, tableteadora rotativa, bombo de recubrimiento y encapsuladora. La cualificación consistió en demostrar que el proceso de limpieza cumple o no cumple con la eliminación total de residuos del principio activo en áreas y equipo. Para ello se recolectaron muestras del primer enjuague con agua, del enjuague con detergente y del enjuague final con agua. Estas muestras fueron luego analizadas por medio del método espectrofotométrico UV-Vis para determinar presencia o ausencia de la banda de absorción característica del principio activo. Además, se corrió el espectro de la solución patrón correspondiente al principio activo analizado para compararlo con el espectro del enjuague final con agua y verificar si en éste enjuague aparecía la banda de absorción característica del principio activo. En caso positivo, se dedujo que el lavado fue deficiente por haber aún trazas del producto, mientras que en caso negativo, se concluyó que el proceso de limpieza si cumplió con el objetivo, es decir, con la remoción completa del principio activo.

De los resultados obtenidos, se determinó que el procedimiento de limpieza sí eliminó la tetraciclina y el acetaminofen del área de comprimidos, pero no removió completamente ciprofloxacina, dexametasona, tinidazol, loratadina, ibuprofen y diclofenaco sódico de las áreas de comprimidos, área de recubrimiento y área de cápsulas. Por lo que se concluye que el proceso de limpieza no califica para áreas ni para tableteadora excéntrica, pero sí califica para la tableteadora rotativa, bombos de recubrimiento y encapsuladora. Se recomienda que el proceso de limpieza considere la naturaleza del principio activo que debe ser eliminado. Además, para que el proceso de limpieza sea eficaz, debe incluir: el tiempo de contacto entre el agente limpiador y la superficie, tiempos de enjuague, tipos de solventes de lavado para la remoción completa del producto y detergente, especificaciones del detergente. Otro aspecto a considerar en el proceso de limpieza es la supervisión del personal. Un personal calificado realiza la limpieza según los Procedimientos Estándares de Limpieza efectivamente logrando la remoción total del producto y con ello evita la contaminación cruzada y asegura la integridad, pureza y seguridad del producto

I. INTRODUCCION

Todos los procedimientos de limpieza de áreas y equipo forman parte esencial de la calidad del producto y deben ser validados para asegurar la eliminación completa del producto anterior, o bien, de sustancias o partículas que están en los ambientes de trabajo, y así prevenir la contaminación cruzada en la fabricación de productos farmacéuticos.

Los contaminantes se clasifican en dos grupos principales ⁸:

Los **naturales** : bacterias, hongos, virus, polen, material orgánico, arena, polvo, entre otros; y los **producidos por el hombre** : productos de combustión, humo de tabaco, cosméticos, partículas, fibras sintéticas, etc.

En el caso particular de formas farmacéuticas sólidas, el problema principal es la contaminación cruzada de partículas (viables/ no viables) .

Al considerar el proceso de manufactura de formas farmacéuticas sólidas, sobresalen las siguientes operaciones, en las que se pueden generar problemas de contaminación cruzada:

- **Mezclado en seco** : al introducir los componentes sólidos de la fórmula en equipo, por ejemplo un mezclador tipo V-Blender y al retirar la mezcla de sólidos del mezclador, se libera gran cantidad de polvo fino al ambiente de trabajo (paredes, piso y techo), lo cual facilita la contaminación tanto de los equipos como de las áreas de manufactura.
- **Granulación**: lo mismo ocurre en la incorporación de los ingredientes líquidos de la fórmula a la mezcla de sólidos, donde se desprende gran cantidad de polvo al ambiente de trabajo y equipo.
- **Conminución**: liberación de una cantidad de polvo al ambiente y equipo al pasar el granulado por un sistema de tamices o que se genera también por el mecanismo de molienda
- **Compresión**: el polvo que se genera durante este proceso contamina, no sólo el ambiente de trabajo, sino que también los punzones de la tableteadora , poleas, etc. lo que dificulta la limpieza posterior.

- **Recubrimiento (Revestimiento):** se facilita la producción de polvo cuando se colocan las tabletas en los bombos de recubrimiento, al hacer girar los bombos con las tabletas sin recubrir y durante la aplicación de la solución para revestimiento de las mismas.

Para garantizar que las áreas y equipos queden libres de cualquier partícula, residuo de producto de lotes anteriores y/o de cualquier otra sustancia contaminante; es necesario validar los procedimientos de limpieza, para eliminar y evitar la contaminación. El presente trabajo pretende evaluar aspectos de la cualificación del proceso de limpieza de áreas y equipo, en la fabricación de tabletas en la industria farmacéutica nacional.

II. MARCO CONCEPTUAL

2.1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

En los últimos cinco años, la industria farmacéutica mejora sus controles en la producción y en el cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura, por varias regulaciones², entre las que se mencionan: Food and Drug Administration (FDA); Buenas Prácticas de Manufactura (BPM); Dirección General de Servicios y Salud (DGSS) y la globalización, que implica la apertura de mercados a nivel regional e internacional.

Todos estos factores hacen que la industria busque rápidamente alternativas de cómo mejorar sus procesos y cumplir con Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).

Entre las tecnologías que se usan en procesos de evaluación están:

1. **Flujo continuo:** con menos interrupciones y menos intervenciones del personal la operación será más eficiente y con menos riesgo de contaminación. Esto se ha logrado con el desarrollo tecnológico que permite que se automaticen los procesos de manufactura.

2. **Inspecciones automáticas** : con la tecnología robótica muchas inspecciones que antes se hacían por personal hoy día la realizan robots en forma automática y con mayor eficiencia.
3. **Limpieza en sitio** : esta tecnología contempla que se evite toda manipulación y transferencia de lugar del equipo y por consiguiente la posibilidad de contaminación al desmontar el equipo para su limpieza y más aún cuando se monta el mismo ya limpio.
4. **Presiones de aire en áreas de trabajo**: la función de la presión es forzar la salida de aire limpio a través de cualquier grieta o apertura, lo cual evita que aire contaminado entre al área de manufactura.

De acuerdo al trabajo “ Validación de Procesos en la Industria Farmacéutica Nacional” se dice que : “.. los parámetros operacionales... deben ser verificados durante la calificación operacional para establecer la base para la evaluación futura del sistema. Es a través de una calificación adecuada... que un fabricante puede establecer un alto nivel de confianza para que todas las unidades producidas de lotes consecutivos sean aceptados.”

2.2. JUSTIFICACIONES

Las Buenas Prácticas de Manufactura declaran que “ todos los procesos de manufactura deben estar escritos y definidos, revisados y validados, los cuales deben cumplirse para garantizar que los productos terminados posean y mantengan la identidad, seguridad, pureza y eficacia requeridos durante el proceso.” ²

Respecto de los procesos validados, J. Meaux nos dice que : “Mediante la validación de procesos se establece la evidencia documentada que provee con alto grado de confianza que el proceso especificado, produce consistentemente un producto que cumple con las especificaciones predeterminadas y atributos de calidad . “ Además, “ ... el proceso de validación comprende cuatro etapas las cuales son: la calificación, la validación, la certificación y la revalidación” ⁶.

Para desarrollar un plan de validación para los procesos de limpieza, se considerará primeramente la etapa de la cualificación, con la cual se establecerá el cumplimiento de los estándares de limpieza en la industria farmacéutica en la que se realiza el presente estudio.

2.3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Un procedimiento de limpieza deficiente es uno de los factores principales que origina la contaminación cruzada en la manufactura de formas farmacéuticas sólidas. Es necesario instaurar un plan de validación en dichos procesos, que cumple con Buenas Prácticas de Manufactura, para asegurar la eficacia del proceso y evitar así la contaminación cruzada. El plan de validación se inicia con la etapa de la cualificación para demostrar que el proceso de limpieza cumple o no cumple con la eliminación total de residuos o contaminantes.

2.4. ALCANCE Y LIMITANTES DEL PROBLEMA

Alcance

Se cualificaron los procedimientos de limpieza de área y equipo para la manufactura de formas farmacéuticas sólidas. Se verificaron los procedimientos operacionales para determinar si son adecuados o no, para esto se consideró el diseño del equipo, forma de limpieza y agentes limpiadores.

Límites

Los resultados de la presente investigación tienen aplicación directa en la industria farmacéutica en estudio; podrán transferirse a otra industria farmacéutica siempre y cuando se hagan los ajustes y evaluación pertinente.

III. MARCO TEORICO

1. Definiciones

Validación

Validación es comprobar que los procedimientos, equipo, materiales, recursos físicos y recursos humanos hayan sido diseñados o escogidos apropiadamente, que mantienen inalterado el grado de calidad de lote a lote y de unidad a unidad ¹.

Validación Prospectiva

Establecimiento de documentación para evidenciar que un proceso o sistema hace lo que pretende hacer, basado en el análisis de datos recopilados al desarrollar un plan experimental o protocolo de validación. Este método de validación se emplea en la formulación de un producto nuevo¹.

Los pasos generales en la validación prospectiva son¹:

1. Cualificación de sistemas y subsistemas
 - a. Cualificación de instalaciones
 - b. Cualificación operacional
 - c. Cualificación de desempeño
2. Aprobación del protocolo de validación
3. Ejecución del protocolo
4. Análisis de resultados y elaboración del reporte
5. Aprobación de las conclusiones del reporte

Validación Retrospectiva

Establecimiento de documentación para evidenciar que un proceso o sistema hace lo que pretende hacer, basado en la recopilación y análisis de información o datos históricos. Es el estudio de productos que han sido manufacturados por un tiempo considerable mediante un proceso bien establecido, utilizando solamente los datos recopilados de manera rutinaria en estos productos¹.

Validación Concurrente

Establecimiento de documentación para evidenciar que un proceso o sistema hace lo que pretende hacer, basado en información o datos generados durante el desarrollo actual del proceso mismo¹.

Cualificación

Acción para demostrar que un sistema hace lo que pretende hacer¹.

Revalidación

Es la repetición del proceso de validación o de una parte específica de éste. Se utiliza en caso se realice un cambio en la formulación o equipo a utilizar¹.

2. Tipos de validación¹**Validación Prospectiva**

Esta validación realizada antes de la distribución de un producto ya sea nuevo o cuyo proceso ha sido revisado. El protocolo y documentos necesarios deberán ser aprobados antes de obtener los datos.

Validación Concurrente

Este método de validación de procesos deberá ser usado para productos que se encuentren actualmente en distribución. Requerirá de la obtención de datos importantes de corridas de producción actual.

Validación Retrospectiva

Este tipo de validación de procesos es para producto que se encuentra actualmente en distribución. Se basa en el análisis de historias de producción, ensayos y datos de control.

3. Etapas del proceso de validación³

El trabajo de validación de procesos sigue las siguientes 4 etapas:

1. CUALIFICACION

Consideración del proceso o recurso individualmente, cuyo propósito es proveer una verificación rigurosa para demostrar la efectividad y reproductibilidad del proceso. En esta etapa de la validación las especificaciones del proceso se han establecido y comprobado por medio de métodos analíticos o por otro método experimental. Cada proceso de cuantificación o identificación debe estar definido y escrito con suficiente detalle y simplicidad, para que cualquier persona pueda entenderlos y seguirlos.

2. VALIDACION

Establecimiento de documentación para evidenciar que un proceso o sistema es suficientemente confiable para producir un resultado reproducible dentro de los límites definidos.

3. CERTIFICACION

Adopción del proceso validado.

4. REVALIDACION

Verificación de la validación

Métodos de limpieza ²

La limpieza se efectúa usando combinada o separadamente métodos físicos, por ejemplo: restregando o utilizando fluidos turbulentos y métodos químicos, por ejemplo, mediante el uso de detergentes, álcalis o ácidos. El calor es un factor adicional importante en el uso de los métodos físicos y químicos. Y hay que tener cuidado en seleccionar las temperaturas, de acuerdo con los detergentes que se usen y de las superficies de trabajo.

Según las circunstancias, podrán emplearse uno o más de los métodos siguientes:

1. **Manuales:** es cuando hay que eliminar la suciedad, restregando con una solución detergente. Se recomienda remojar en un recipiente aparte con soluciones de detergentes, las piezas desmontables de la maquinaria y los pequeños dispositivos del equipo, con el fin de desprender la suciedad antes de comenzar a restregar.
2. **Limpieza "in situ":** es la limpieza del equipo, incluyendo las tuberías con una solución de agua y detergente, sin desmontar el equipo ni las tuberías. El equipo contará con diseño adecuado para este método de limpieza. Para la limpieza eficaz de las tuberías se requiere una velocidad de fluido mínima de 1.5 metros por segundo, con flujo turbulento. Deberán identificarse y eliminarse en lo posible las piezas del equipo que no puedan limpiarse satisfactoriamente con este método. Si esto no puede hacerse en forma satisfactoria, se desmontarán dichas piezas para limpiarlas e impedir que se acumule la suciedad. Al terminar de enjuagar, verificar que no existan residuos y llevar los registros correspondientes de fecha, materiales usados, condiciones y responsables.

3. **Pulverización a baja presión y alto volumen:** es la aplicación de agua o una solución de detergente en grandes volúmenes a presiones de hasta 6.8 Kg/cm^2 .
4. **Pulverización a alta presión y bajo volumen:** es la aplicación de agua o una solución detergente en volumen reducido y alta presión, es decir de hasta 68 Kg/cm^2 .
5. **Limpieza a base de espuma:** es la aplicación de un detergente en forma de espuma durante 15 a 20 minutos, que posteriormente se enjuaga con agua pulverizada.
6. **Máquinas lavadoras:** algunos contenedores y equipos empleados en la elaboración de productos pueden lavarse con máquinas. Estas máquinas realizan el proceso de limpieza indicado arriba, que además desinfectan mediante el enjuague con agua caliente, una vez concluido el ciclo de limpieza. Con estas máquinas se pueden obtener buenos resultados, siempre que se mantenga su eficacia y eficiencia mediante un mantenimiento regular y adecuado.

Detergentes ²

Los detergentes deben tener buena capacidad humectante y poder para eliminar la suciedad de las superficies, así como mantener los residuos en suspensión. Así mismo, deben tener buenas propiedades de enjuague, de suerte que se eliminen fácilmente del equipo los residuos de suciedad y detergentes.

Existen muchos tipos de detergentes y el que debe usarse es del tipo no corrosivo y compatible con los materiales de construcción y de equipo. Aún cuando en algunos casos las soluciones frías de detergentes pueden ser eficaces para eliminar la grasa, se necesitará la aplicación de calor. La sedimentación de sales minerales en el equipo puede causar la formación de una escama dura, especialmente en presencia de grasa y proteínas. En consecuencia, se requiere un ácido o detergente alcalino, o ambos, para eliminar tales

depósitos. La escama dura puede ser una de las principales fuentes de contaminación bacteriana del producto.

El objetivo de aplicar la solución de detergente es el de desprender la capa de suciedad y mantenerlo en suspensión. Y el objetivo del enjuague es el de eliminar la suciedad desprendida y los residuos de detergente.

Las propiedades generales de un buen agente limpiador, son:

- Completa y rápida solubilidad
- No ser corrosivo a superficies metálicas
- Brindar completo ablandamiento del agua, o tener capacidad para acondicionar la misma
- Excelente acción humectante
- Excelente acción emulsionante de la grasa
- Excelente acción solvente de los sólidos que se desea limpiar
- Excelente dispersión o suspensión
- Excelentes propiedades de enjuague
- Acción germicida
- Bajo precio
- No tóxico
-

Clasificación de detergentes ²

1. Detergentes alcalinos: un indicador importante de la utilidad de estos detergentes es la alcalinidad activa. Una porción de la alcalinidad activa puede reaccionar para la saponificación de las grasas y simultáneamente otra porción puede reaccionar con los constituyentes ácidos de los productos y neutralizarlos, de tal forma que se mantenga la concentración de los iones hidrógeno (pH) de la solución a un nivel adecuado para la remoción efectiva de la suciedad y protección del equipo contra corrosión.

Existen en el mercado, varios compuestos alcalinos de los cuales se mencionan algunos ejemplos:

- Sosa cáustica, sesquisilicato de sodio, fosfato trisódico, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, sesquicarbonato de sodio, tetraborato sódico (bórax), entre otros.
2. Detergentes ácidos: se considera una excelente práctica sanitaria en la limpieza de tanques de almacenamiento, clarificadores, tanques de pesaje y otros equipos y utensilios. El uso de limpiadores ácidos, alternados con cambiadores alcalinos logra la eliminación de olores indeseables y disminución de la cuenta microbiana.

Los ácidos que se usan con más frecuencia como limpiadores generales son:

- Ácido glucónico, ácido sulfónico
3. Detergentes a base de polifosfatos: Principales agentes limpiadores:
- Pirofosfato tetrasódico, tripolifosfato y tetrafosfato de sodio, hexametáfosfato de sodio.
4. Agentes abrasivos: estos compuestos abrasivos deben usarse solamente cuando son de ayuda suplementaria en la remoción extrema de suciedad, y se usan amados a un cepillado adecuado y enjuague con agua a presión.

Remoción de agentes limpiadores ⁴:

Agentes limpiadores no son parte del proceso de manufactura y son agregados únicamente para ayudar a remover el producto. Deberán ser solubles en los solventes de lavado y no deberán reaccionar con el equipo. Antes de aprobarlos para su uso, el agente deberá ser evaluado para reactividad con el producto, dependiendo de la naturaleza de éste. Lo mismo para residuos del producto, es importante evaluar la eficiencia del proceso de limpieza, para remover agentes de la misma.

Una guía generalmente aceptada, establece que una reducción de dos órdenes de magnitud del componente más difícil de remover, es aceptable para sustancias con dosis terapéuticas mayores al miligramo. Por ejemplo, con un producto que contiene una dosis terapéutica de 5 mg, el nivel residual de material activo en el lote siguiente no deberá exceder 0.05 mg. Para drogas más potentes, el nivel residual permitido, debería disminuir con la dosis terapéutica mínima.

Remoción de microbios y otros contaminantes ²:

No es aceptable limpiar y sanitizar al mismo tiempo. El equipo debe estar limpio antes de que pueda sanitizarse. Los procedimientos de sanitización deben permitir la reducción de conteo micorbiológico a un nivel predeterminado. Los métodos de sanitización, incluyen calor (vapor o agua caliente), hipoclorito y otros desinfectantes.

Contaminación cruzada ⁸

Las posibles causas de la contaminación cruzada son:

- Mal diseño de áreas, inadecuada ubicación de equipo, materiales y contenedores y por un proceso de limpieza deficiente.
- Uso de la misma máquina para diferentes productos, o bien, el volver a usar un contenedor después de una limpieza insuficiente.
- Areas difíciles de limpiar: Ausencia de superficies adecuadas, superficies horizontales o cualquier área en donde se pueda acumular polvo (apoyo de ventanas, ranuras u orillas de superficies vistas).
- Las turbulencias del aire que recircula a través de cuartos de diferentes categorías proporcionados por un mismo sistema de aire.

Según las Regulaciones del código federal, sección 21 parte 211.42 menciona que⁴:

1. cualquier edificio o edificios (instalaciones) usados en los procesos de manufactura, empaque o retención de productos farmacéuticos deben ser de tamaño, construcción y localización adecuada para facilitar la limpieza, el mantenimiento y las operaciones propias.
2. Cualquiera de estos locales debe tener el espacio adecuado para la colocación ordenada de equipo y material para prevenir confusiones entre los diferentes componentes, contenedores de productos, tapaderas, etiquetas, materiales en proceso o productos terminados y prevenir la contaminación. El flujo de los componentes, contenedores, cierres, etiquetas , materiales en

proceso y producto terminado a través de la planta debe estar diseñado para prevenir la contaminación.

3. Las operaciones deben llevarse a cabo dentro de áreas específicamente definidas de tamaño adecuado.

4. Las operaciones relacionadas a la manufactura, procesos y empaques de penicilínicos debe realizarse en instalaciones separadas de aquellos productos de uso humano.

La Guía Naranja (Orange Guide) informa como principio:

“ Los edificios deben localizarse, diseñarse, construirse, adaptarse y mantenerse para ajustarse a las operaciones que se llevan a cabo en ellos. El equipo debe diseñarse, construirse, adaptarse, localizarse y mantenerse para ajustarse a los procesos y productos para los cuales se usan. La construcción de los edificios y el equipo deben asegurar la protección del producto contra la contaminación, permitir una limpieza eficiente y evitar la acumulación de polvo y suciedad.”

“El equipo puede ser usado para múltiples productos, siempre y cuando:

- El equipo sea accesible de limpieza de acuerdo a procedimientos escritos.

*Manufactura de tabletas*⁴

En la manufactura de tabletas es necesario considerar, no sólo al producto en sí, sino al amplio rango de sustancias involucradas en el proceso. El proceso tradicional consiste en el mezclado de los constituyentes : el principio activo, los excipientes, tales como, los aglutinantes, desintegrantes , lubricantes, etc. y en la granulación⁴

El propósito de la granulación es impartirle fluidez libre al material pulverizado, además de impartirle compresibilidad, si no la tiene, y por último, para incorporarle humedad al material de la tableta⁴.

Los materiales secos pulverizados se mezclan para garantizar uniformidad de contenido de todos los componentes. Cuando los materiales secos están homogéneamente mezclados, se humedecen para impartirles adhesividad, cierto porcentaje de humedad de tal forma que se puedan formar gránulos, que al secarse fluyan libremente⁴.

Para remover el exceso de humedad de la granulación, se busca un método de secado adecuado y eficiente para garantizar la uniformidad en el proceso de compresión. Luego se realiza la conminución, que es el rompimiento de los gránulos grandes y la segregación por sistema de tamices. Seguidamente se comprime el granulado en una máquina tableteadora. En el proceso de compresión de una granulación ocurre una secuencia de pasos³:

1. Presión: los punzones ejercen presión sobre la granulación.
2. Calor: al ejercer presión hay fricción del material entre sí y con el equipo y se genera calor.
3. Evaporación: el calor evapora la pequeña concentración de humedad mantenida en la granulación.
4. Regeneración aglutinante: El aglutinante se activa o regenera con la humedad en evaporación.
5. Compactación: La granulación es compactada formando una sola unidad.

Los comprimidos obtenidos pueden ser, ya sea, empacados directamente después de la manufactura, o bien, ser recubiertos. La utilización de revestimiento se debe a las siguientes razones: protección de la droga del ambiente, enmascarar olor y/o sabor no placentero, facilitar la ingestión o para mejorar la apariencia. El revestimiento de tabletas ocurre regularmente en bombas revestidoras, pero también se puede usar un fluidizador con columna³.

IV. MARCO METODOLOGICO

4.1. OBJETIVOS

1. OBJETIVOS GENERALES

- Cualificar procedimientos de limpieza para que sean eficientes y evitar la contaminación cruzada dentro de los procesos de fabricación.

2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Evaluar los procedimientos de limpieza de equipos y áreas de sólidos.
- Determinar presencia o ausencia de residuos de fabricación anterior después de los procesos de la limpieza mediante el método espectrofotométrico UV/Vis.
- Generar información válida y confiable, referente a aspectos que se deben considerar para cualificar procesos de limpieza en la industria farmacéutica.
- Sugerir modificaciones en el método o procesos de limpieza (jabones, enjuagues, etc.) para su mejor eficacia.

4.2. HIPOTESIS

Los procedimientos de limpieza cualificados en la industria farmacéutica nacional evitan la contaminación cruzada y aseguran la integridad y calidad del producto.

4.3. VARIABLES

INDEPENDIENTES: procedimientos de limpieza

DEPENDIENTES: contaminación cruzada

4.4. POBLACION Y MUESTRA

UNIVERSO DE TRABAJO: Procedimiento de Operación Estándar de limpieza para área y equipo donde se fabrica un total de 17 diecisiete productos comprimidos.

TAMAÑO DE LA MUESTRA: Muestras de áreas y equipo del 60% de los productos que se fabrican en la industria farmacéutica en estudio

4.5. PROCEDIMIENTO

1. Ejecución del Procedimiento de Operación Estándar de limpieza para áreas y equipo.
2. Toma de muestras en el pre-enjuague, luego del lavado con detergente y en el enjuague final por área y equipo.
3. Análisis de las muestras por medio del método espectrofotométrico UV/Vis usando la monografía de la empresa.
4. Corrida de los espectros de soluciones Estándares de cada principio activo en estudio.
5. Corrida de las muestras contra los Estándares.
6. Comparación entre las tres tomas de muestras, en la que en el enjuague final, no debe aparecer absorción en la longitud de onda máxima del Estándar.

Como instrumento se utilizarán los Procedimientos de Operación Estándar (SOP = Standard Operating Procedures), que son procedimientos establecidos en la planta farmacéutica para operaciones de limpieza de equipo, lavado de pisos, etc. y que se presentan en la sección de anexos.

4.6. DISEÑO DE INVESTIGACION

Las áreas para la investigación consisten en: tableteado, granulación y recubrimiento con sus correspondientes equipos de manufactura que incluyen: tableteadora excéntrica, tableteadora rotativa, molino oscilante, mezclador V-Blender y bombos de recubrimiento. De donde se seleccionó un total de 21 veintiuna muestras de cada lote fabricado. Las tomas se hicieron al inicio del lavado con agua, después del lavado con jabón y en el enjuague final con agua considerando paredes, techos y pisos de cada área especificada, así como del equipo.

Las muestras fueron analizadas por espectrofotometría UV/Vis, en el que se corrieron sus respectivos espectros a una longitud de onda máxima. Se compararon con un estándar, correspondiente al principio activo que se elaboró previo al lavado. Luego se compararon los espectros para determinar la remoción del producto después de cada paso del proceso de lavado.

4.6. ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó por medio de estadística descriptiva y los resultados se presentan en tablas con los respectivos espectros.

V. MARCO OPERATIVO

5.1. RECABACION Y TRATAMIENTO DE LOS DATOS

Toma de las muestras

Muestreo directo en la superficie de áreas y equipo con el uso de enjuagues de lavado. Se seleccionaron muestras del área /equipo sucio con el primer enjuague con agua. Seguidamente se muestreó el área / equipo con el enjuague con detergente y finalmente se muestreó el enjuague final con agua.

Tratamiento de datos

Por método de análisis cualitativo, comparando los espectros UV/Vis de las diferentes muestras con el estándar respectivo según la United State Pharmacopeia XXIII.

5. 2. RECURSOS

HUMANOS

Autora: Ingrid Martinez

Asesor: Licenciado Luis Medrano

Colaboradores: Jefe de control de calidad , Licenciada Nancy Dubois

MATERIALES

A. Equipo:

1 tableteadora excéntrica Fette

1 tableteadora rotativa

1 mezclador oscilante

1 mezclador V-Blender

1 bombo de recubrimiento
1 espectrofotómetro UV/Vis
jeringas desechables
mangueras
cinta adhesiva, marcadores
cofia, guantes, mascarilla y lentes

B. Materiales y cristalería

Materiales:

Agua destilada
Acido clorhídrico
Metanol
Materia prima grado USP

Cristalería:

Celdas de cuarzo
Balones volumétricos
Beakers
Pipetas volumétricas
Picetas
Viales
Frascos de polietileno

C. Lugar y desarrollo de la investigación

Facilidades de la entidad farmacéutica:

- Area de control de calidad del laboratorio
- Area de manufactura de formas farmacéuticas sólidas.

VI. RESULTADOS

Se presentan a continuación los resultados obtenidos mediante el método espectrofotométrico Ultravioleta/Visible de áreas y equipo, cuyos espectros se encuentran en anexos.

A. AREAS1. Area de compresión 1 (tableteadora excéntrica).

Tabla 6.1

Area de compresión 1 con ciprofloxacina y presencia de detergente

Espectros A1-A6

	Enjuagues			Presencia del detergente luego del enjuague 3
	1	2	3	
Pared 1	✓ ^{1/1}	✓	- ^{2/2}	-
Pared 2	✓	✓	-	-
Pared 3	✓	✓	✓	-
Pared 4	✓	✓	-	-
Techo	✓	✓	-	-
Piso	SID ^{3/3}	SID	SID	SID

^{1/1} ✓ = presente

^{2/2} - = ausente

^{3/3} SID = sin identificar

Tabla 6.2

Area de compresión 1 con tinidazol y presencia de detergente

Espectros A7-A12

	Enjuagues			Presencia del detergente luego del enjuague 3
	1	2	3	
Pared 1	✓	✓	✓	-
Pared 2	✓	✓	✓	✓
Pared 3	✓	✓	✓	-
Pared 4	✓	✓	✓	-
Techo	✓	✓	✓	✓
Piso	S	SID	SID	SID

Tabla 6.3

Area de compresión 1 con ibuprofen y presencia de detergente

Espectros A13-A18

	Enjuagues			Presencia del detergente luego del enjuague 3
	1	2	3	
Pared 1	✓	✓	✓	✓
Pared 2	✓	✓	✓	✓
Pared 3	✓	✓	-	-
Pared 4	✓	✓	-	-
Techo	✓	✓	✓	✓
Piso	SID	SID	SID	SID

Tabla 6.4

Area de compresión 1 con dexametasona y presencia de detergente

Espectros A19-A24

	Enjuagues			Presencia del detergente luego del enjuague 3
	1	2	3	
Pared 1	✓	✓	-	
Pared 2	✓	✓	✓	✓
Pared 3	✓	✓	-	-
Pared 4	-	✓	-	✓
Techo	✓	✓	-	-
Piso	SID	SID	SID	SID

Tabla 6.5

Area de compresión 1 con loratadina y presencia de detergente

Espectros A25-A30

	Enjuagues			Presencia del detergente luego del enjuague 3
	1	2	3	
Pared 1	✓	✓	-	-
Pared 2	✓	✓	✓	✓
Pared 3	✓	✓	✓	✓
Pared 4	-	✓	✓	✓
Techo	✓	✓	✓	✓
Piso	SID	SID	SID	SID

2. Area de compresión 2 (tableteadora rotativa).

Tabla 6.6

Area de compresión 2 con tetraciclina y presencia de detergente

Espectros A31-A36

	Enjuagues			Presencia del detergente luego del enjuague 3
	1	2	3	
Pared 1	✓	✓	-	-
Pared 2	✓	✓	-	-
Pared 3	✓	✓	-	-
Pared 4	-	✓	-	-
Techo	✓	✓	-	-
Piso	SID	SID	SID	SID

Tabla 6.7

Area de compresión 2 con acetaminofen y presencia de detergente

Espectros A37-A342

	Enjuagues			Presencia del detergente luego del enjuague 3
	1	2	3	
Pared 1	✓	-	-	-
Pared 2	✓	-	-	-
Pared 3	✓	✓	-	-
Pared 4	-	✓	-	-
Techo	✓	✓	-	-
Piso	SID	SID	SID	SID

3. Area de recubrimiento

Tabla 6.8

Area de recubrimiento con tinidazol y presencia de detergente

Espectros A43-A48

	Enjuagues			Presencia del detergente luego del enjuague 3
	1	2	3	
Pared 1	✓	✓	✓	✓
Pared 2	✓	✓	✓	✓
Pared 3	✓	✓	✓	✓
Pared 4	✓	✓	✓	✓
Techo	✓	✓	-	✓
Piso	SID	SID	SID	SID

5. Area de cápsulas

Tabla 6.9

Area de cápsulas con diclofenaco sódico y presencia de detergente

Espectros A49-A54

	Enjuagues			Presencia del detergente luego del enjuague 3
	1	2	3	
Pared 1	✓	✓	-	✓
Pared 2	✓	-	-	✓
Pared 3	✓	-	-	✓
Pared 4	✓	✓	-	-
Techo	✓	✓	-	-
Piso	SID	SID	SID	SID

B. EQUIPOS

Tabla 6.10

Equipo con principio activo y presencia de detergente

Espectros B55-B64

Equipo	Enjuagues			Presencia del detergente luego del enjuague 3
	1	2	3	
Tableteadora excéntrica con ciprofloxacina	✓	✓	✓	✓
Mezclador tipo V- Blender con ciprofloxacina	✓	✓	✓	-
Tableteadora excéntrica con tinidazol	✓	✓	✓	✓
Tableteadora excéntrica con ibuprofen	✓	✓	✓	-
Tableteadora excéntrica con dexametasona	✓	✓	-	✓
Tableteadora excéntrica con loratadina	✓	✓	-	-
Tableteadora rotativa con tetraciclina	✓	-	-	-
Tableteadora rotativa con acetaminofen	✓	✓	-	-
Bombos de recubrimiento con tinidazol	✓	✓	-	-
Encapsuladora con diclofenaco sódico	✓	✓	-	-

VII. DISCUSION

El procedimiento de limpieza para áreas y equipo no es eficaz para todos los principios activos que se usaron para el estudio, por lo que el procedimiento Estándar de operación no califica como uso general. En la tabla 6.6 y 6.7 se observa que sí eliminó la tetraciclina y el acetaminofen, pero no eliminó la ciprofloxacina, tinidazol, ibuprofen, dexametasona, loratadina y diclofenaco sódico (tablas 6.1 - 6.5 , 6.8 y 6.10). El procedimiento de limpieza debe considerar la naturaleza del principio activo para que pueda eliminarse completamente, así como lo sugiere el caso del tinidazol . En las tablas 6.2 y 6.8 se observa que se emplearon diferentes áreas y equipo para su manufactura, en las que diferentes operarios realizaron la limpieza. En ambos casos el procedimiento de limpieza efectuado no pudo remover el producto, quizá por la naturaleza ácida del tinidazol, que requiere de un detergente adecuado para su remoción. La naturaleza del detergente debe ser similar a la del principio activo (referirse a marco teórico) para poderlo remover. Además, conviene destacar en el caso del tinidazol, área de recubrimiento (tabla 6.8), que sí se eliminó del techo. Esto sugiere que el tiempo de contacto entre el detergente con la superficie fue suficiente para remover el principio activo. Si se considera el procedimiento Estándar de limpieza , éste indica que se inicie la limpieza con el techo luego las paredes y por último el piso. De tal forma que hubo tiempo para que reaccionara el detergente con el principio activo y que se pudiera remover fácilmente con el enjuague final.

En cuanto al área de compresión 1, el proceso de limpieza para la ciprofloxacina y la dexametasona (tablas 6.1 y 6.4) fue deficiente, ya que en una de las paredes no se eliminó el principio activo completamente. Ello puede constituir un error del operario a cargo de la limpieza que pudo olvidar , o bien, no efectuar la limpieza correctamente en esta parte del área, quedando aún trazas del producto en ella. En cambio, en el área de comprimidos 2

(tablas 6.2 y 6.8), la limpieza fue eficaz, ya que se eliminó completamente el principio activo e incluso el detergente. Es importante resaltar el hecho de que en las distintas áreas el proceso de limpieza lo realizaron tres operarios diferentes.

Con relación al detergente, se puede apreciar que en la mayoría de los casos fue difícil su remoción. Es necesario estudiar la naturaleza del mismo y especificar para qué principios activos es eficaz y bajo qué condiciones se debe utilizar. Esto significa, que en las especificaciones del detergente debe incluirse naturaleza ácida, alcalina o neutra del mismo, tiempos de contacto con la superficie, tiempo necesario de enjuague para su eliminación, temperatura del agua para su acción, etc.

En cuanto al equipo, la tableteadora rotativa, los bombos de recubrimiento y la encapsuladora presentaron una limpieza eficaz , ya que se eliminó completamente el producto. Por el contrario, el proceso de limpieza para la tableteadora excéntrica y el mezclador tipo V-Blender mostró ser deficiente porque no se eliminó todo el principio activo. El diseño del equipo no dio problemas en el proceso de limpieza ya que tanto la tableteadora rotativa como la encapsuladora tienen la misma dificultad de limpieza por su complejo diseño, y no presentaron deficiencia en la eliminación completa del producto como en el caso de la tetraciclina, el acetaminofen y el diclofenaco sódico (tabla 6.10).

La falta de efectividad en el proceso de limpieza para áreas y equipo, conlleva a la contaminación cruzada, en la que la integridad, pureza y seguridad del producto se ven perjudicados. Para evitar la contaminación cruzada se deben hacer las correcciones necesarias en el proceso de limpieza para que éste sea eficiente y logre remover todo residuo del producto anterior. Se debe empezar con la instrucción adecuada del personal. El operario debe realizar el procedimiento de limpieza de acuerdo al procedimiento Estándar de operación escrito localizado en el lugar de trabajo. Con ello se lograrán mejores resultados en la remoción del producto y evitará la contaminación cruzada asegurando la integridad, pureza y seguridad del producto.

VIII. CONCLUSIONES

1. El proceso de limpieza para áreas, no califica y contribuye a la contaminación cruzada dentro de los procesos de fabricación.
2. El proceso de limpieza de equipo si califica para tableteadora rotativa, bombos de recubrimiento y encapsuladora.
3. El procedimiento de limpieza no especifica tiempos de enjuagues, tiempo de contacto entre agente limpiador y superficie, naturaleza de principio activo ni tipo de detergente.
4. El agente limpiador no es el adecuado para la mayor parte de principios activos analizados.
5. El personal no está calificado para realizar el proceso de limpieza eficazmente.
6. No existe un programa para la supervisión del personal a cargo del proceso de limpieza.

IX. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda considerar los siguientes aspectos para que el proceso de limpieza cualifique y evite la contaminación cruzada:

- Naturaleza del principio activo
- Tiempo de contacto entre el agente limpiador y superficie.
- Tiempos de enjuague para remoción completa de principio activo y detergente.
- Solventes de lavado
- Detergente (incluir especificaciones).

2. Se sugiere hacer las siguientes modificaciones al proceso de limpieza para mejorar su eficacia:

- Elaborar procedimientos de limpieza para cada principio activo.
- Especificar el tiempo de contacto entre el detergente y superficie para su acción.
- Especificar tiempo de enjuague y cantidad necesaria de agua para eliminar principio activo y detergente.
- Seleccionar solventes de lavado de acuerdo a la naturaleza del principio activo.
- Incluir temperatura del solvente de lavado para la acción del detergente.

2. Elaborar procedimientos de limpieza escritos con suficiente detalle y simplicidad para que cualquier persona pueda entenderlos y seguirlos.

3. Implementar un programa para la supervisión del personal a cargo del proceso de limpieza.

X. BIBLIOGRAFIA

- "Guideline on General Principles of Process Validation" Maryland, Center for Drugs
1987 and Biologics and Center for Devices and Radiological Health. Food and
Drug Administration. 25pp.
- GRAHAM C. y COLE, Pharmaceutical Production Facilities design
1987 and applications.
- "Manual de Buenas Prácticas de Higiene y Sanidad". Secretaría de Salud,
1992 Subsecretaría de Regulaciones y Fomento Sanitario. Dirección General de Control
Sanitario de Bienes y Servicios. México. 62pp.
- MEAUX, J., Validación de Operaciones Asépticas. Tercer Congreso Farmacéutico,
1993 Costa Rica.
- "Tecnología Farmacéutica". Industrial Pharmacy Educational Service, Inc.
1988
- TOLEDO, J., Diseño de Areas Controladas. Tercer Congreso Farmacéutico, Costa Rica.
1993
- ROJAS, C. "Validación de Procesos en la Industria Farmacéutica Nacional". Trabajo
1995 de investigación presentado para optar el grado académico de Licenciatura en
Química Farmacéutica. Guatemala: Universidad del Valle de Guatemala, 88pp.
- WILLIG, S.; TUCKERMAN, M. Y HITCHINGS, W. Good Manufacturing Practices for
1982 Pharmaceuticals. Marcel Dekker, Inc. 2ª edición. Volumen 16. USA. 259 pp

ANEXO A

PROCEDIMIENTOS DE OPERACIÓN ESTANDAR
DE LIMPIEZA

Procedimientos de Operación Estándar

• LIMPIEZA DE AREA

1. Identifique el área con etiqueta de AREA SUCIA.
2. Conecte la manguera a la toma de agua y moje todas las superficies del área que está lavando.
3. En una cubeta con agua disuelva una cantidad suficiente de jabón o detergente.
4. Moje la escoba/ cepillos con la solución jabonosa y aplique a las superficies, comenzando con techo, paredes y piso. Repita la operación hasta eliminar toda la suciedad.
5. Enjuague la superficies con agua, inicie con el techo paredes y pisos. Aplique agua hasta eliminar de la superficie la solución jabonosa.
6. Utilizando los hules, seque el área.
7. Seque las ventanas con paño limpio y seco.
8. Identifique como AREA LIMPIA. Llene adecuadamente la etiqueta de identificación de área limpia.

• LAVADO TABLETEADORA FETTE

1. Desarme la máquina.
2. Aplique jabón y agua a todo el cuerpo de la tableteadora, poniendo énfasis en las cavidades de punzones y matrices.
3. enjuague con agua desionizada.
4. Seque.
5. Lave punzones, matrices, dosificador y tolva con agua desionizada y jabón. Seque.
6. Pula las caras de los punzones y limpie bien la cavidad de la matriz.
7. Los punzones y matrices deben guardarse con una pequeña película de aceite.

8. Identifique como equipo limpio.

• **LIMPIEZA MEZCLADOR V-BLENDER**

Proteja el motor y conexiones eléctricas con plástico.

1. Cierre la tapadera de descarga.
2. Cargue al mezclador agua y detergente.
3. Coloque la tapadera y mezcle la solución unos minutos.
4. Abra la tapadera de carga y enjuague la solución con cepillos y escobas de tal forma que despegue todo el polvo.
5. Descargue la solución jabonosa.
6. Enjuague el mezclador con agua y aplique nuevamente detergente.
7. Enjuague con agua hasta eliminar restos de jabón y suciedad.
8. Seque con paños limpios y secos.
9. Aplique detergente y agua al exterior del mezclador. Ponga énfasis en rendijas de la estructura.
10. Enjuague con agua limpia.
11. Seque con paños limpios y secos.
12. Limpie el motor con paño empapado de detergente y cepillos.
13. Enjuague con paño empapado de agua limpia. Seque.
14. Identifique como equipo limpio.

• **LAVADO TABLETEADORA ROTATIVA**

1. Desarme la máquina.
2. Enjuague con suficiente agua a presión el exceso de polvo de la tolva.
3. Aplique jabón a todo el cuerpo, tornamesa dando énfasis en cavidades y rendijas.
4. con un cepillo cilíndrico de metal limpie las cavidades de las matrices y punzones.
5. Enjuague con agua la solución jabonosa.

6. Seque la máquina.
7. Aplique cera a la tornamesa .
8. Engrase la corona y tornillo sin fin.
9. Aplique aceite a las cavidades de punzones y matrices.
10. Identifique como equipo limpio.

• **LIMPIEZA DE ENCAPSULADORA**

1. Lave con agua y jabón la mesa de la encapsuladora .NO USAR MANGUERA. Utilice un paño húmedo y esponjas. Una vez limpio y seco aplique una pequeña película de cera sobre los discos de la tornamesa.
2. Lave con agua y jabón los discos de armado de la encapsuladora. Seque y enfríe. La limpieza de los discos deberá llevarse a cabo una vez al día en operaciones continuas.
3. Lave el erizo de la misma forma que los discos. Tenga cuidado de no doblar ningún pin.
4. Lave la bolsa de vacío una vez al día.
5. Verifique que las piezas de rectificación no estén llenas de grasa/aceite para que funcionen bien.
6. Identifique como equipo limpio.

• **LIMPIEZA DE BOMBOS DE RECUBRIMIENTO**

1. Enjuague con abundante agua el cuerpo del bombo.
2. Lave con jabón y esponja.
3. Enjuague con agua.
4. Seque.
5. Identifique como equipo limpio.

ANEXO B

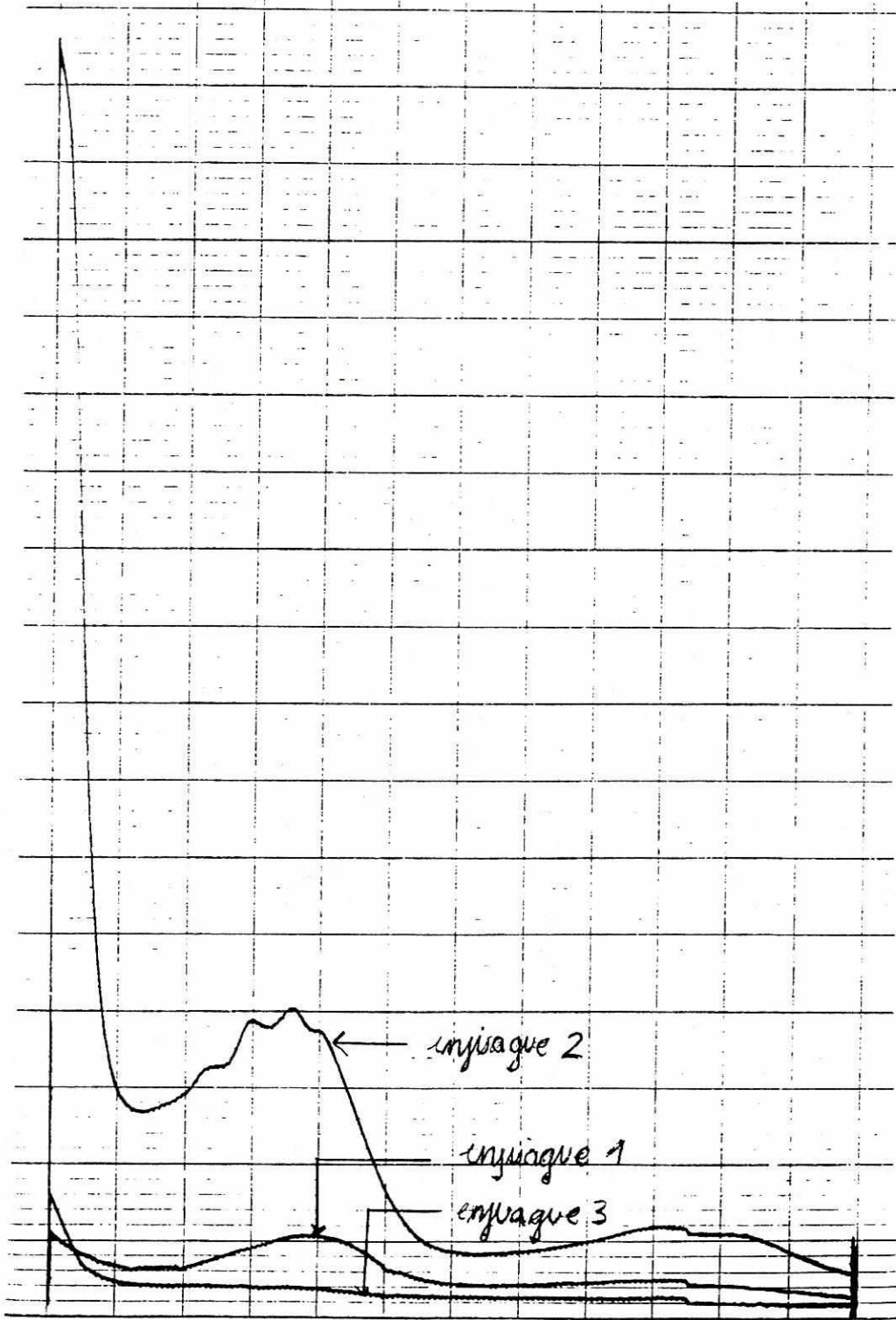
ESPECTROS DE AREAS

Espectro A.2

Area de compresión 1 con ciprofloxacina

Pared 2

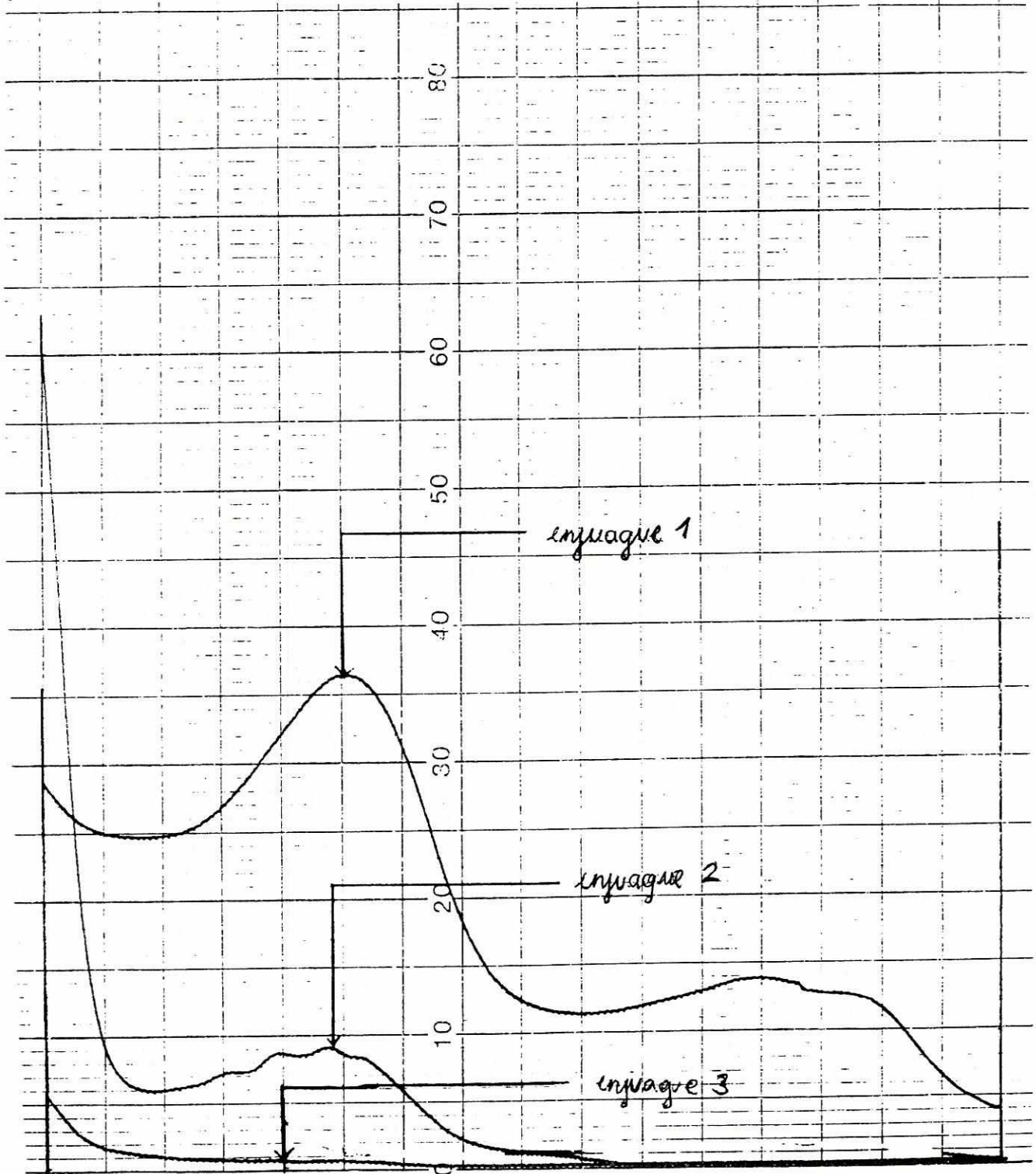
ordenada min/max: 0.000/3.000 ; abscisa min/max: 230.0/350.0 nm;
velocidad de barrido: 60nm/min, modo: Absorbancia.



Espectro A.1

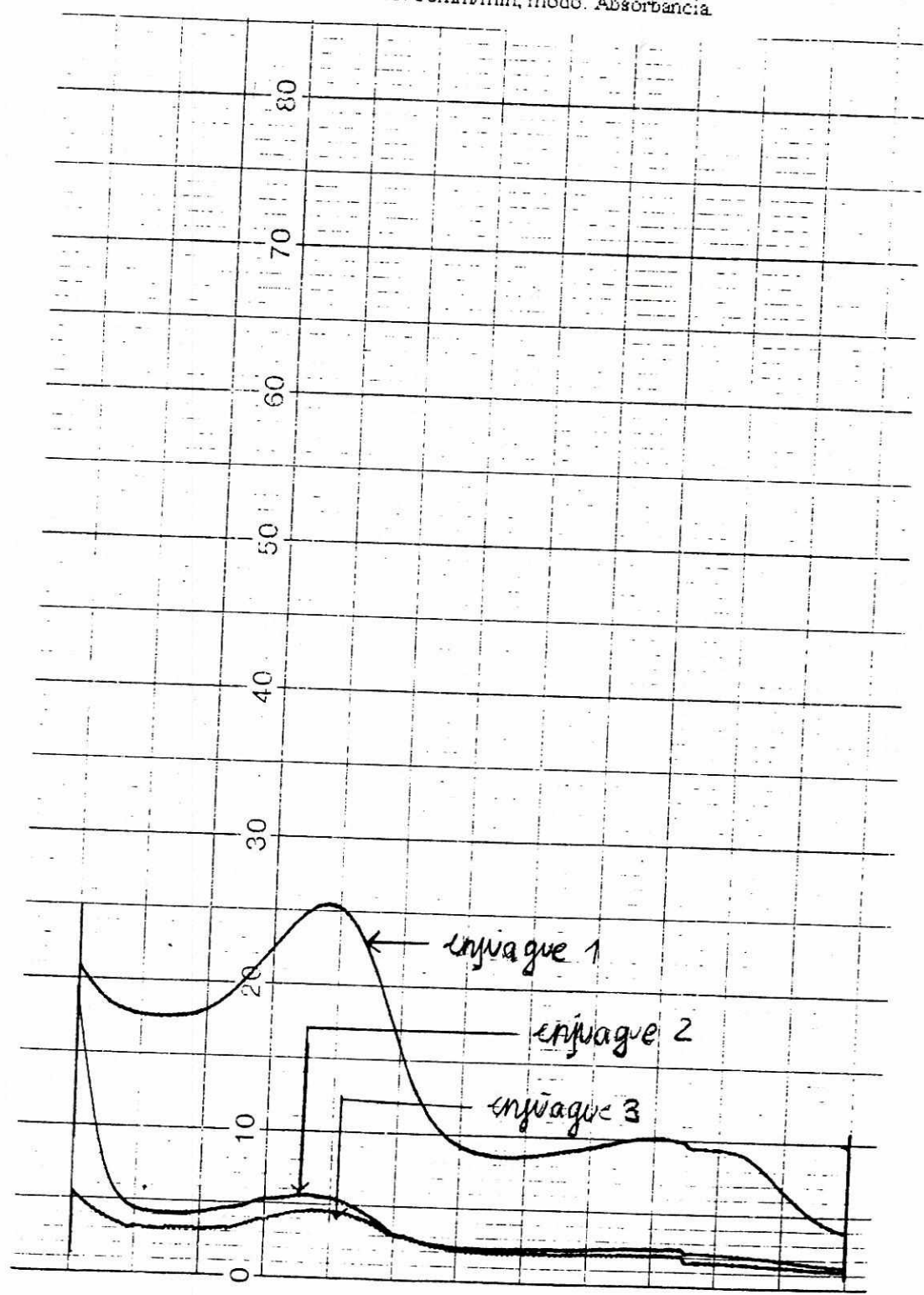
- Area de compresión 1 con ciprofloxacina
- Pared 1

ordenada min/max: 0.000/ 3.000 ; abscisa min/max: 230.0/350.0 nm;
velocidad de barrido: 60nm/min; modo: Absorbancia.



Espectro A.3
Area de compresión 1 con ciprofloxacina
Pared 3

ordenada min/max : 0.000/ 3.000 ; abscisa min/max : 230.0/350.0 nm;
velocidad de barrido: 60nm/min, modo: Absorbancia.



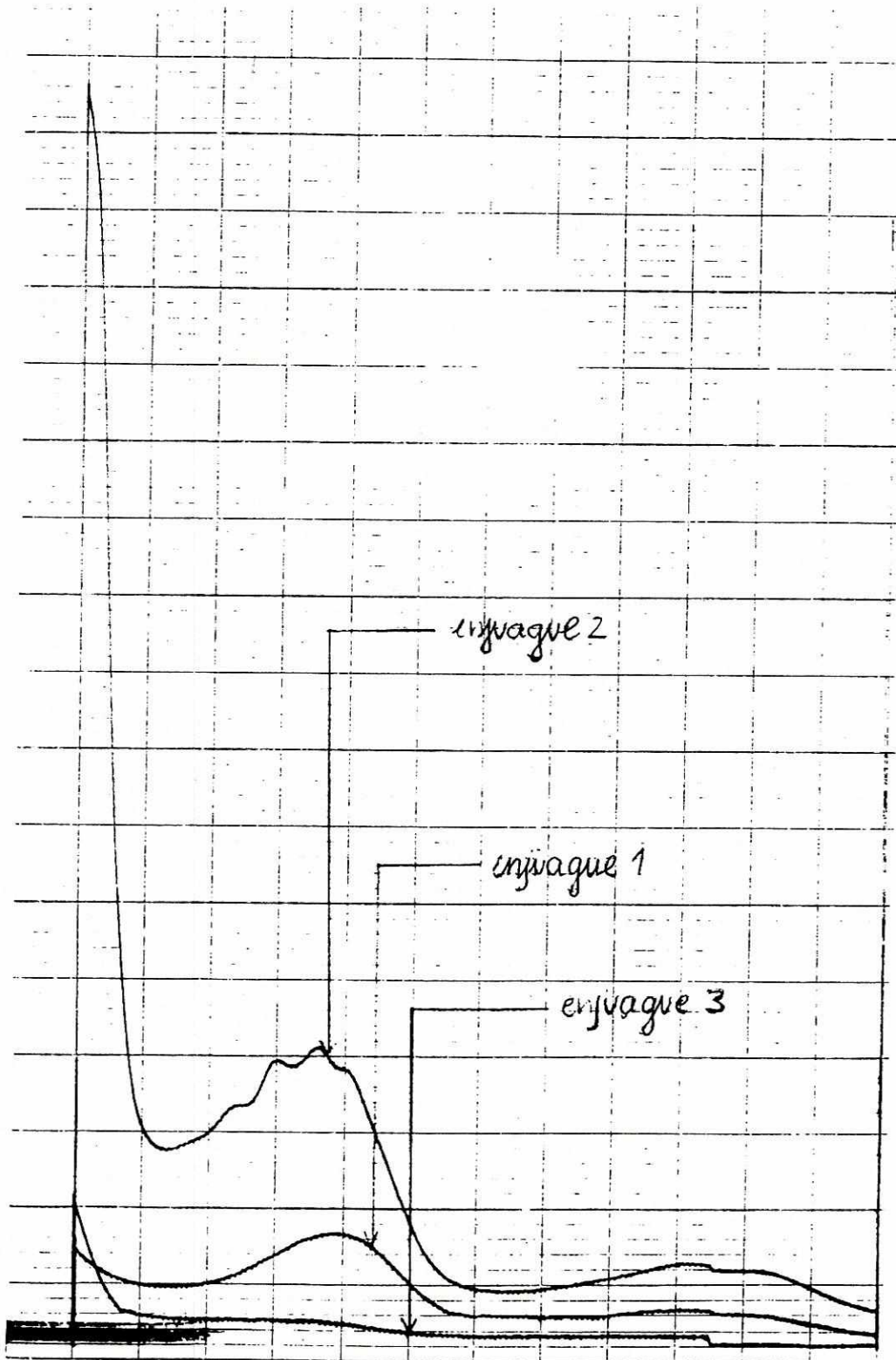
Espectro A.4

Area de compresión 1 con ciprofloxacina

Pared 4

ordenada min/max : 0.000/ 3.000 ; abscisa min/max : 230.0/350.0 nm.

velocidad de barrido: 60nm/min, modo: Absorbancia.



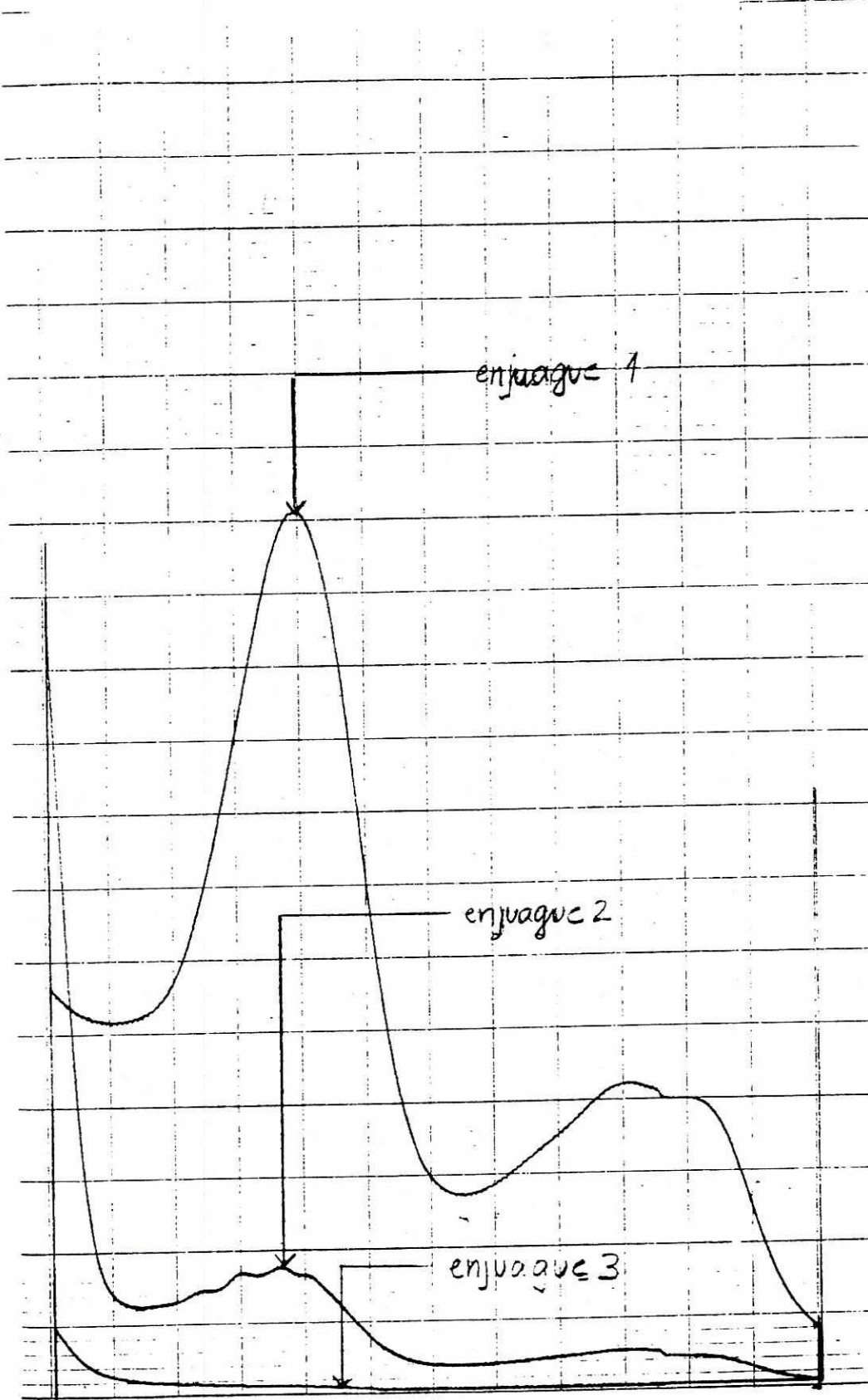
Espectro A.S

Area de compresión I con ciprofloxacina

Techo

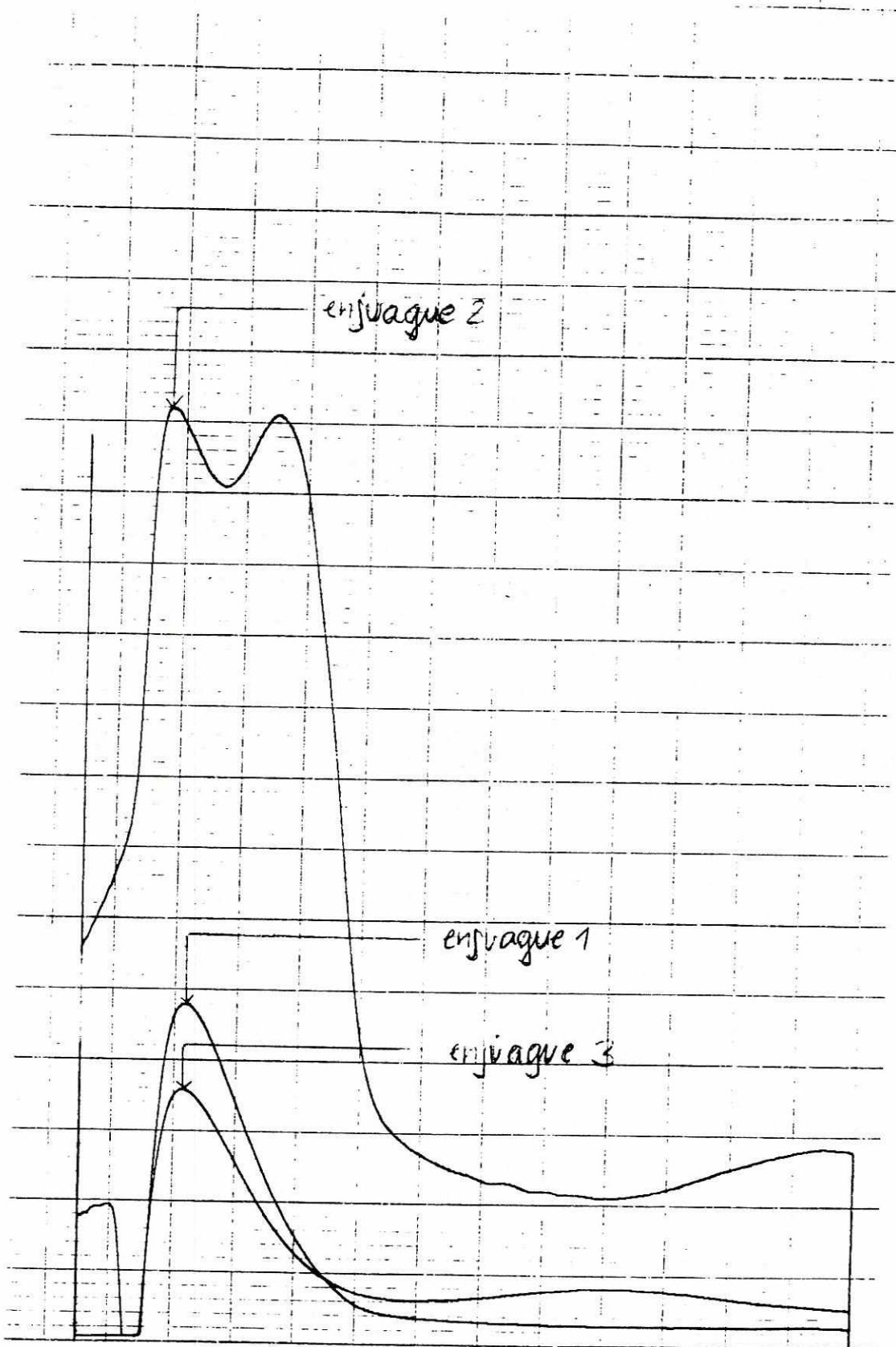
ordenada min/max: 0.000/3.000; abscisa min/max: 230.0/350.0 nm;

velocidad de barrido: 60mm/min, modo: Absorbancia.



Pared 2

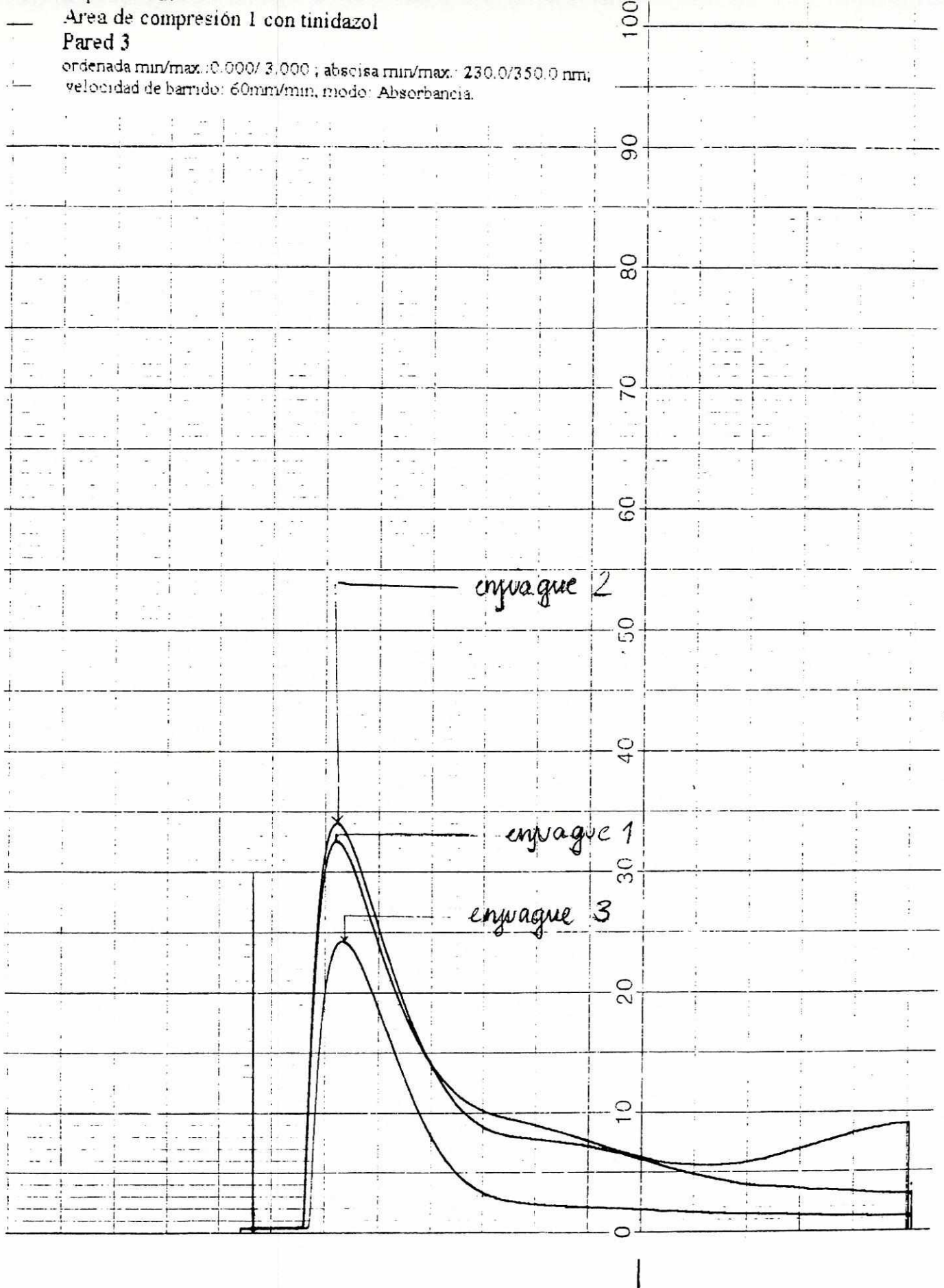
ordenada min/max. 0.000/3.000, abscisa min/max. 230.0/350.0 nm,
velocidad de barrido 60nm/min, modo Absorbancia.



Area de compresión 1 con tinidazol

Pared 3

ordenada min/max: 0.000/3.000 ; abscisa min/max: 230.0/350.0 nm;
velocidad de barrido: 60mm/min, modo: Absorbancia.



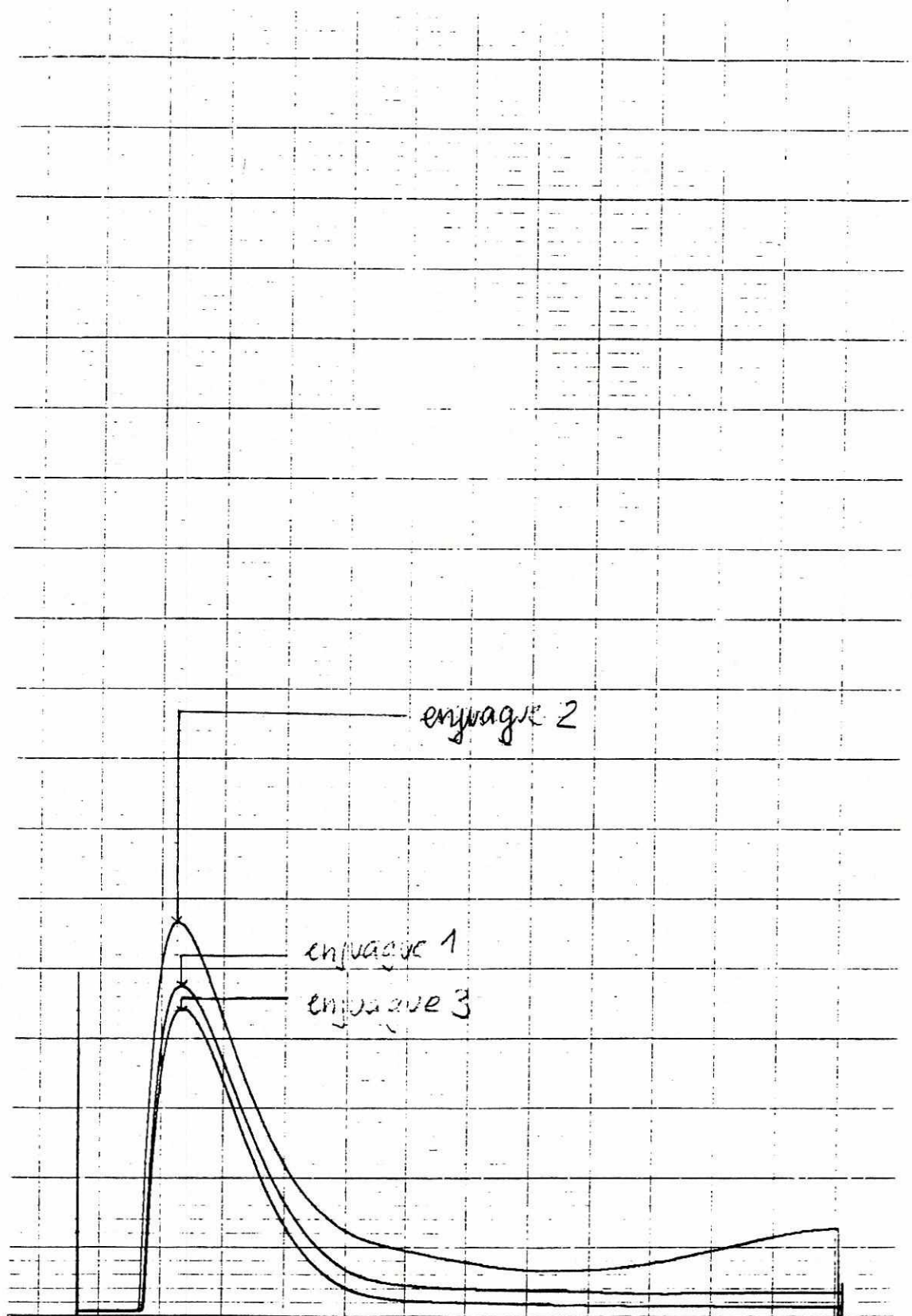
Espectro A.10

Area de compresión 1 con tinidazol

- Pared 4

ordenada min/max: 0.000/ 3.000 ; abscisa min/max : 230.0/350.0 nm.

velocidad de barrido: 60mm/min, modo: Absorbancia.

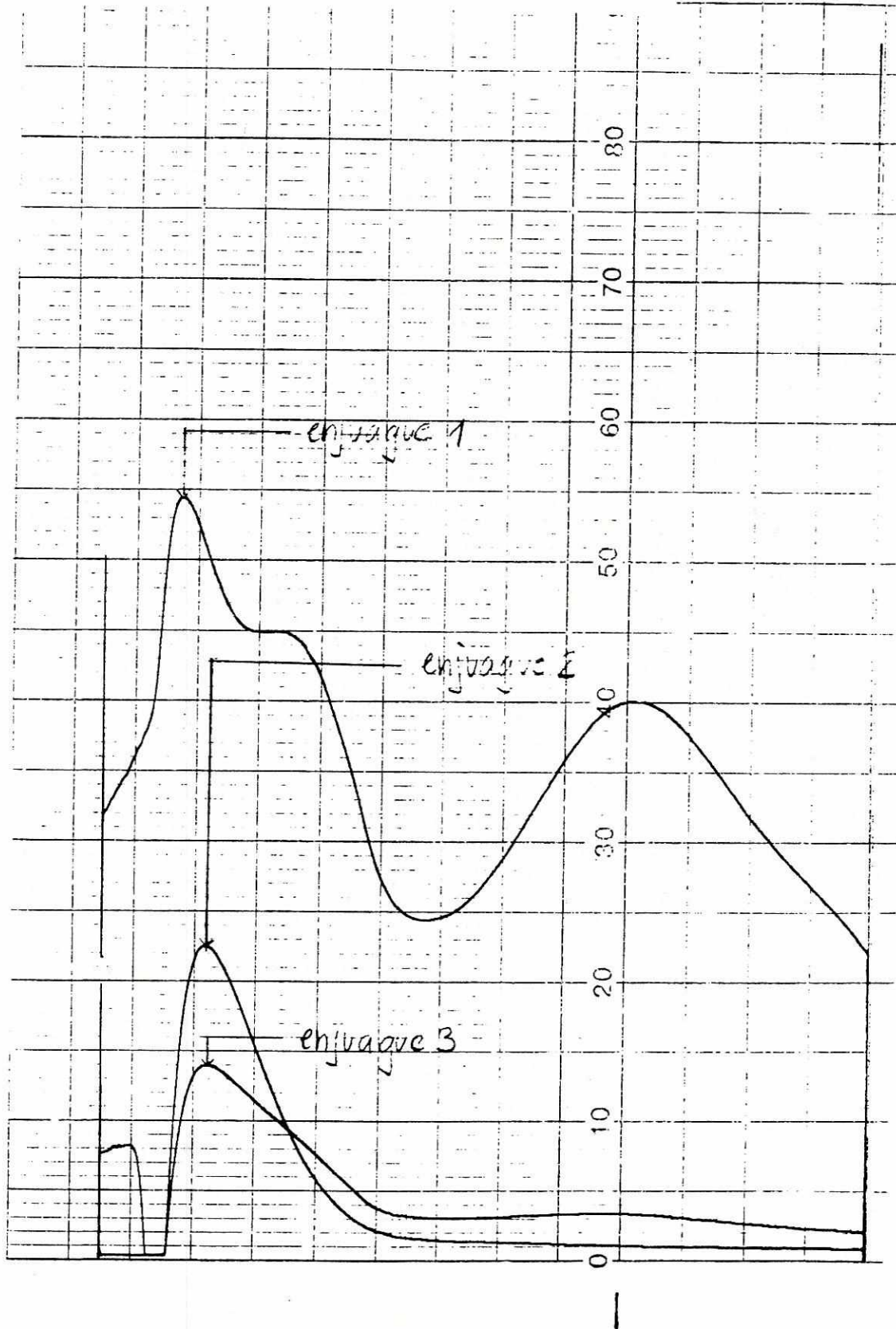


Espectro A.11

Area de compresión 1 con tinidazol

Techo

ordenada min/max.: 0.000/ 3.000 ; abscisa min/max.: 230.0/350.0 nm,
velocidad de barrido: 60nm/min, modo: Absorbancia.

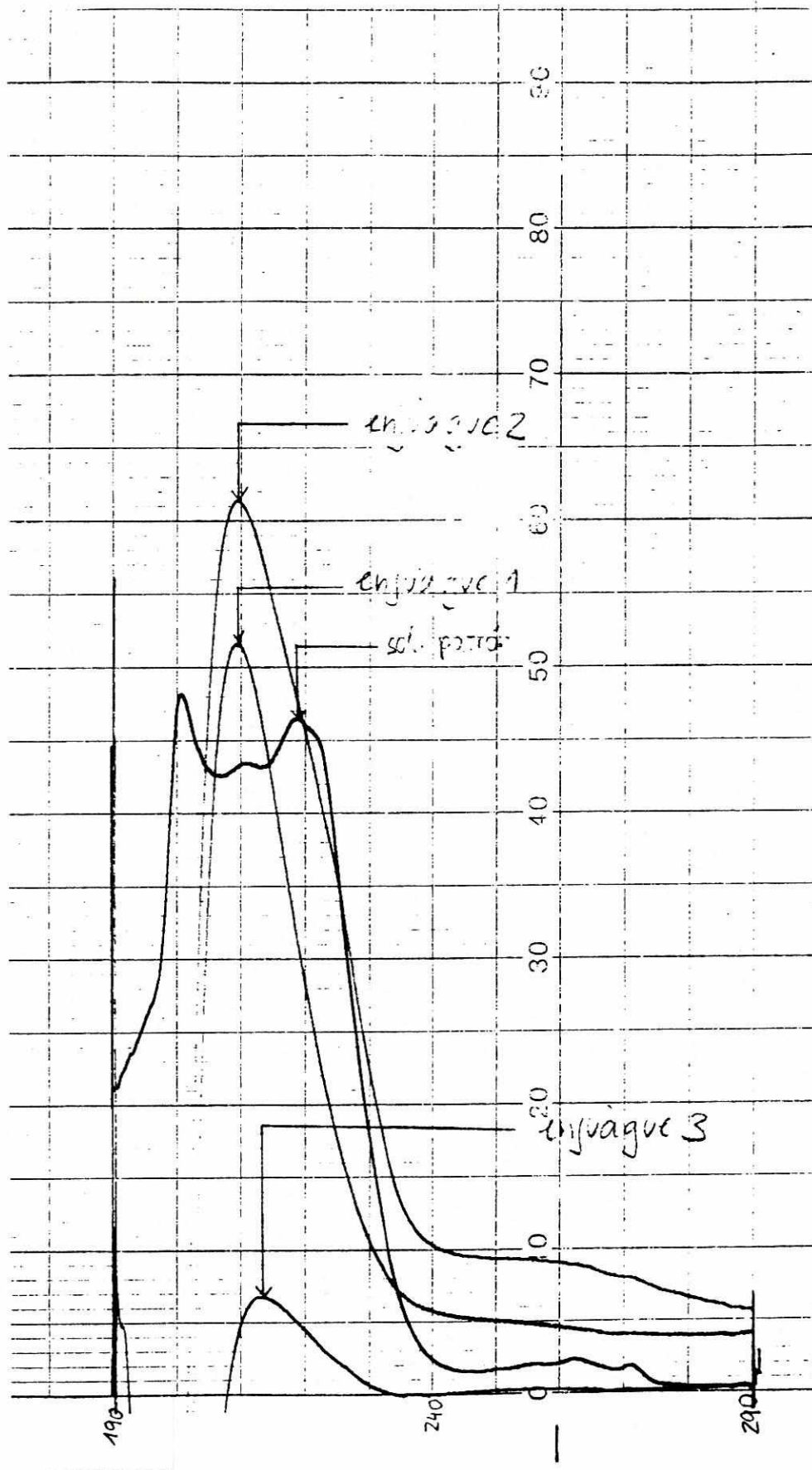


Área de compresión 1 con teaproxen

Pared 1

ordenada min/max: 0.000/ 3.000 , abscisa min/max.: 230.0/350.0 nm;

velocidad de barrido: 60nm/min; modo: Absorbancia.

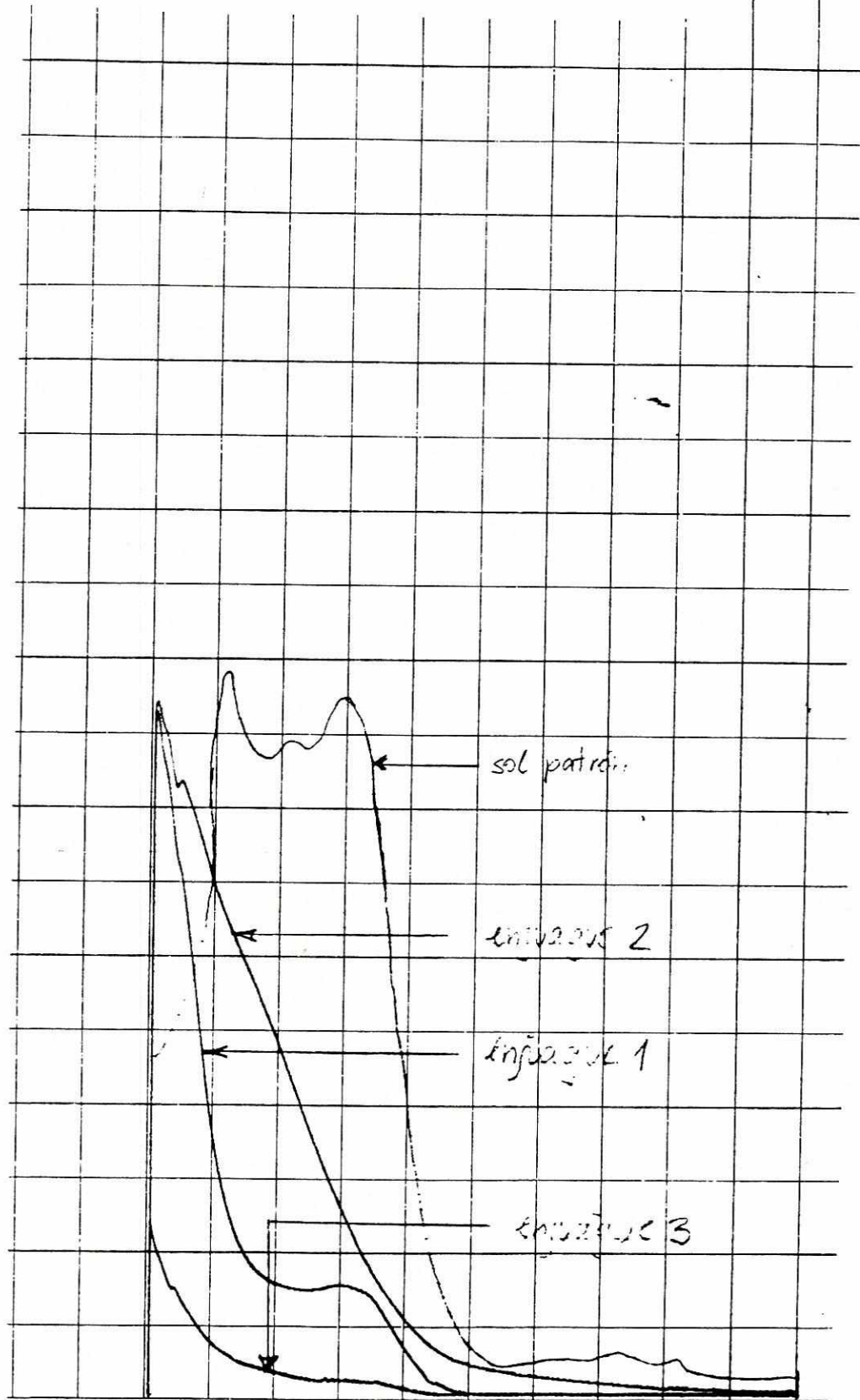


Espectro A.14

Area de compresión 1 con ibuprofen

Pared 2

ordenada min/max.: 0.000/ 3.000 ; abscisa min/max.: 230.0/350.0 nm;
velocidad de barrido: 60mm/min; modo: Absorbancia.



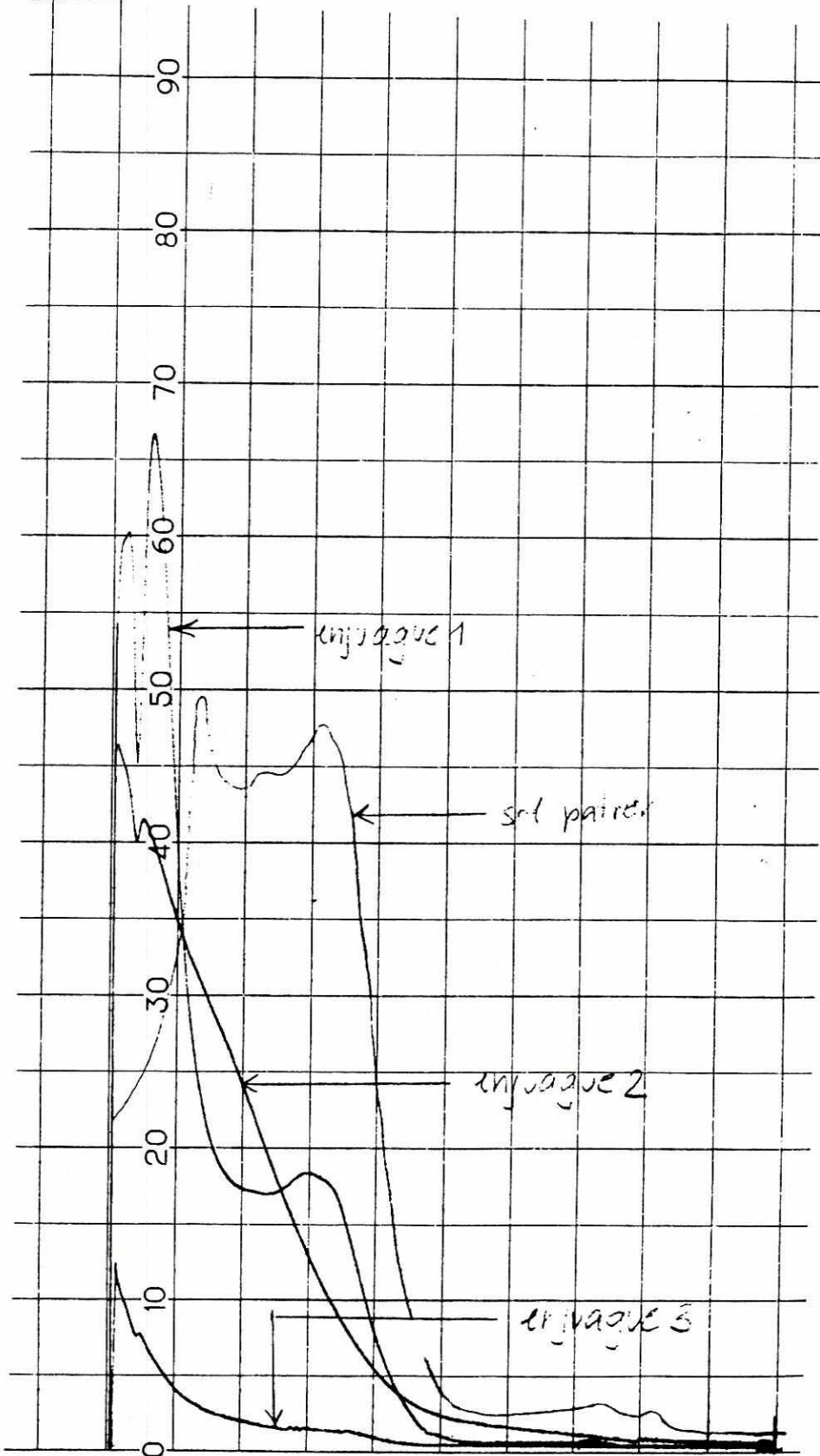
Espectro A.15

Area de compresión 1 con ibuprofen

Pared 3

ordenada min/max.: 0.000/ 3.000 ; abscisa min/max.: 230.0/350.0 nm;

velocidad de barrido: 60nm/min. modo: Absorbancia.

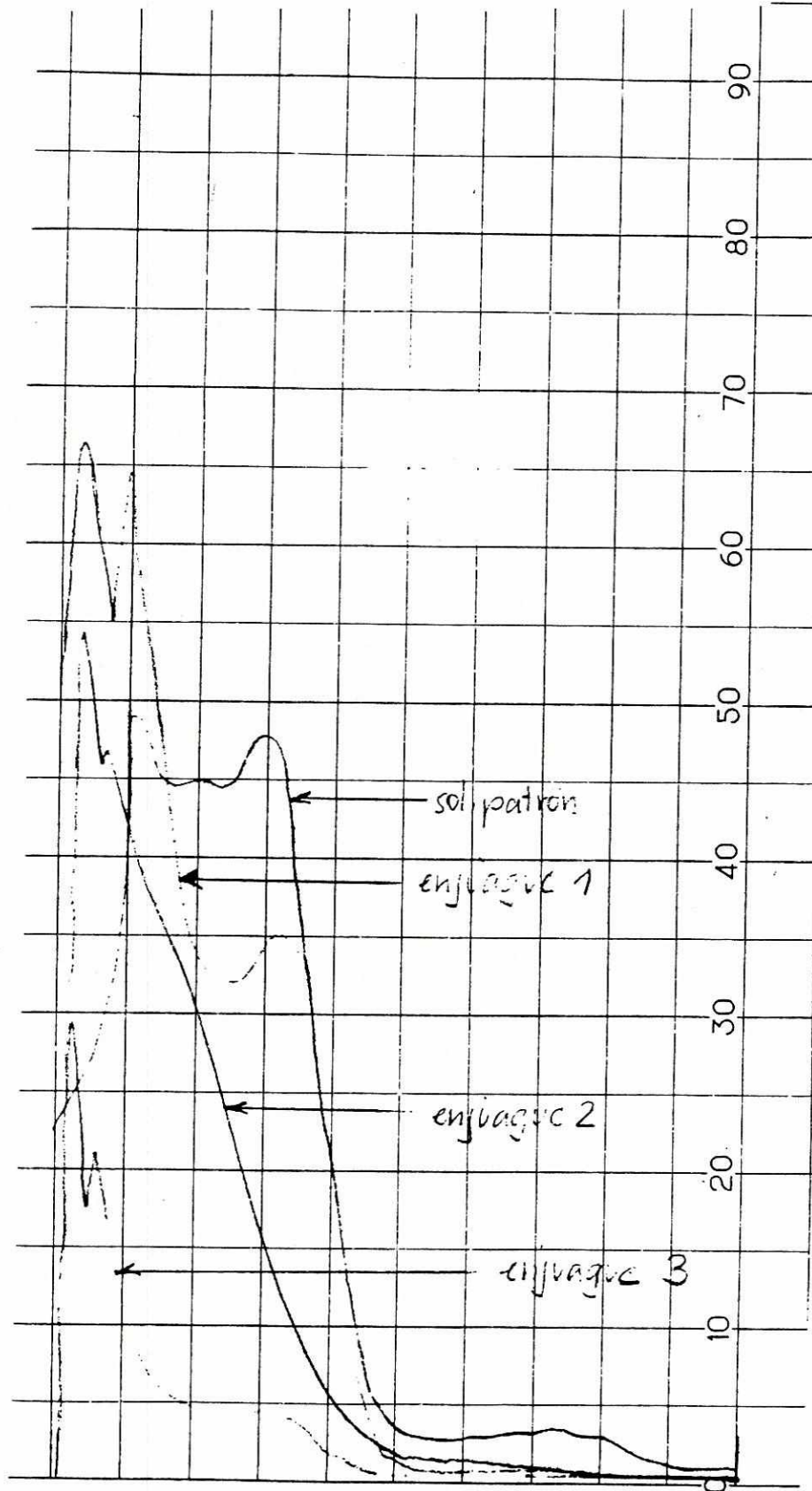


Espectro A.16

Area de compresión 1 con ibuprofen

Pared 4

ordenada min/max : 0.000/ 3.000 ; abscisa min/max : 230.0/350.0 nm ;
velocidad de barrido : 60nm/min. modo : Absorbancia.

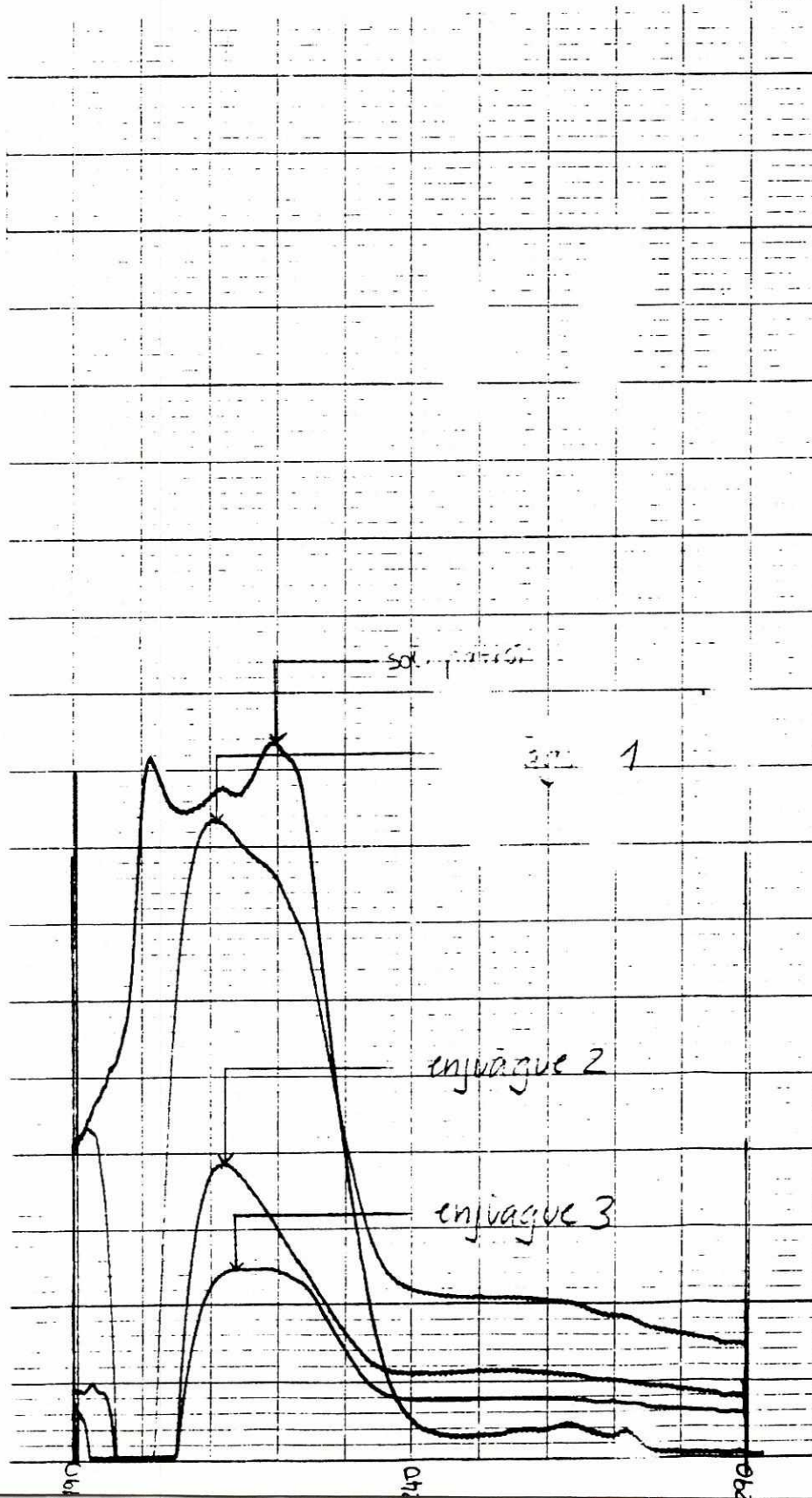


Espectro A.17

Area de compresión 1 con ibuprofen

Techo

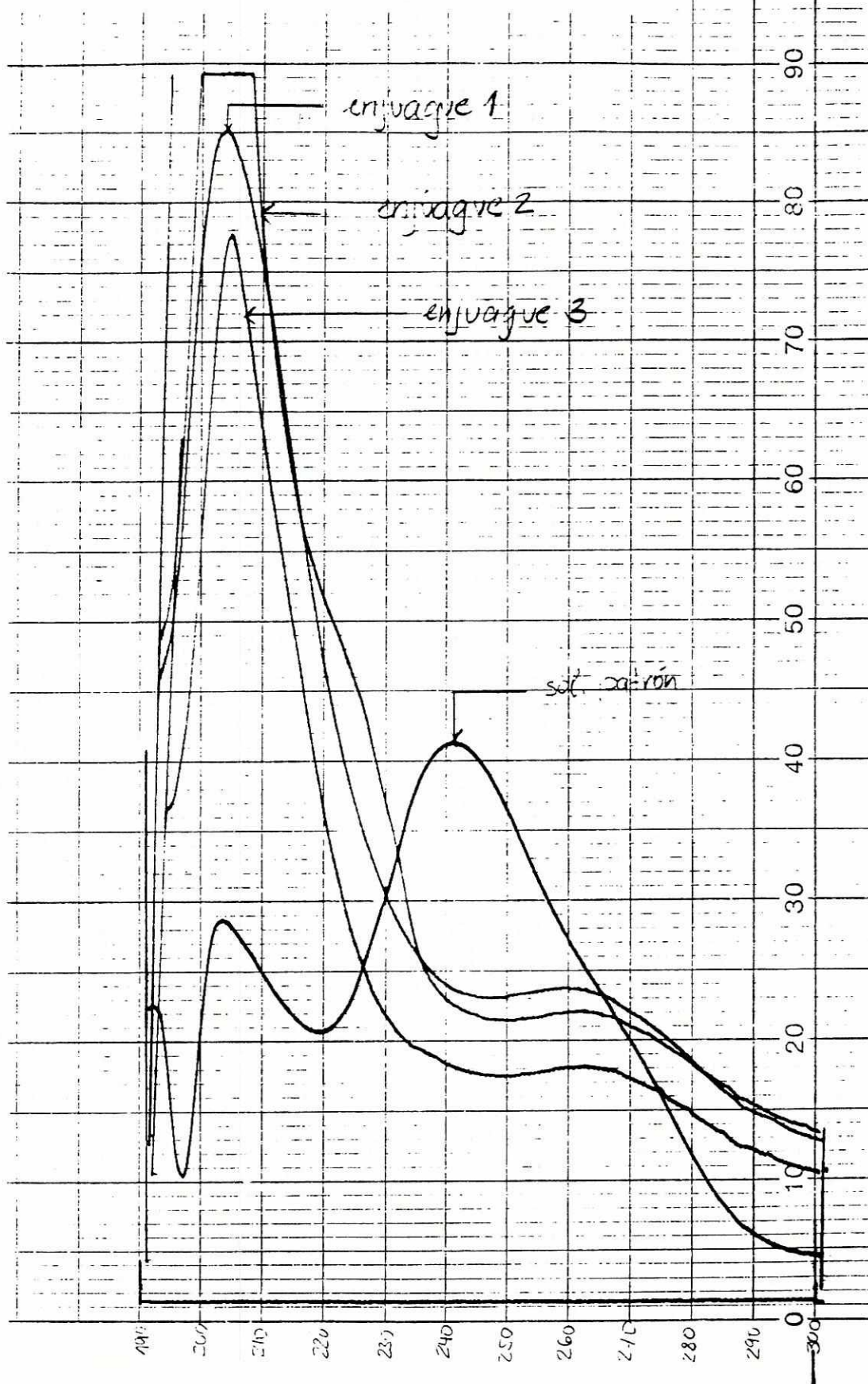
ordenada min/max: 0.000/ 3.000 ; abscisa min/max.: 230.0/350.0 nm;
velocidad de barrido: 60nm/min, modo: Absorbancia.



Espectro A.19

Area de compresión 1 con dexametasona

Pared 1

ordenada min/max: 0.000/ 3.000 ; abscisa min/max: 230.0/350.0 nm;
velocidad de barrido: 60nm/min; modo: Absorbancia.

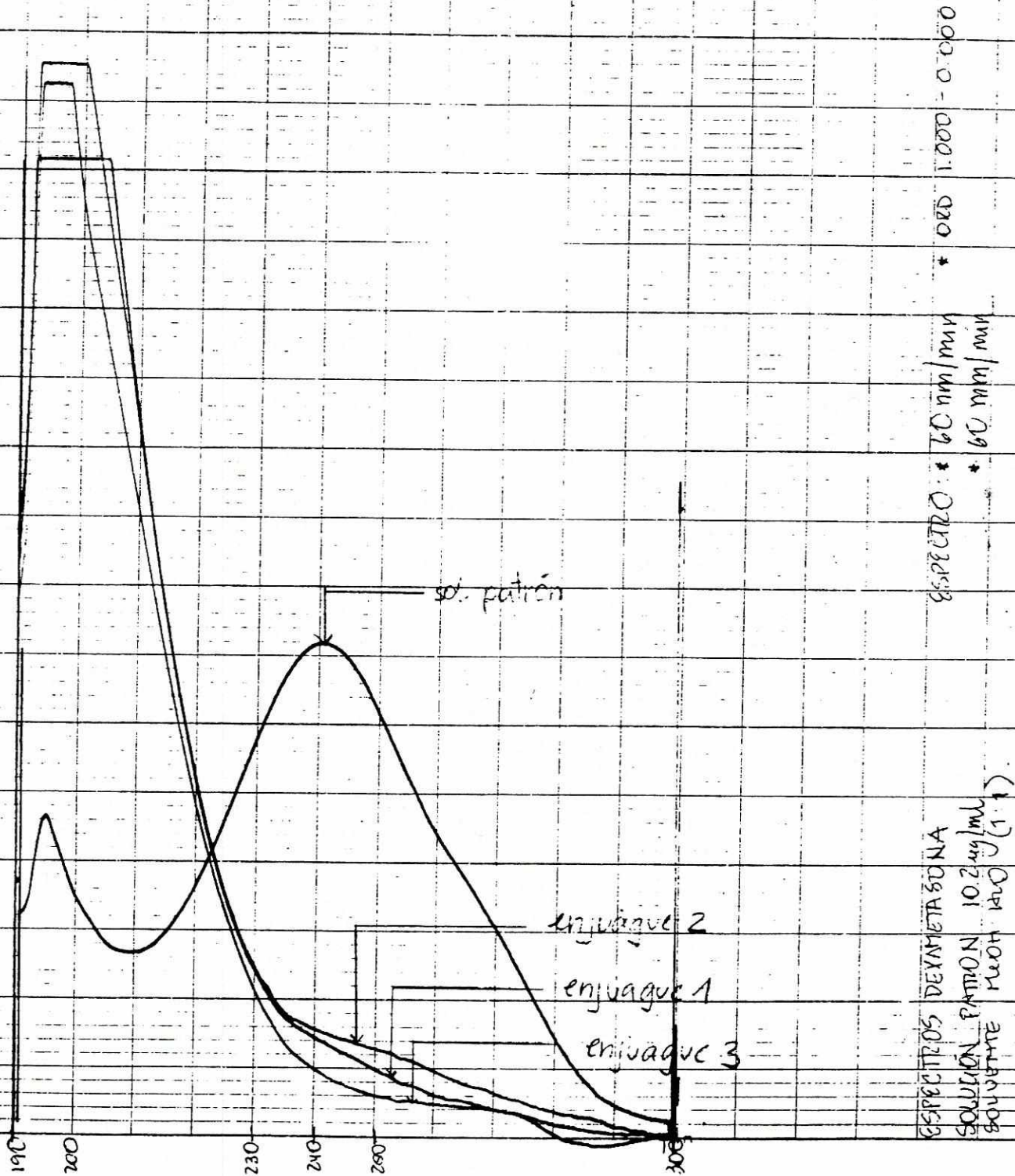
Espectro A.20

Area de compresión 1 con dexametasona

Pared 2

ordenada min/max: 0.000/3.000 ; abscisa min/max: 230.0/350.0 nm.

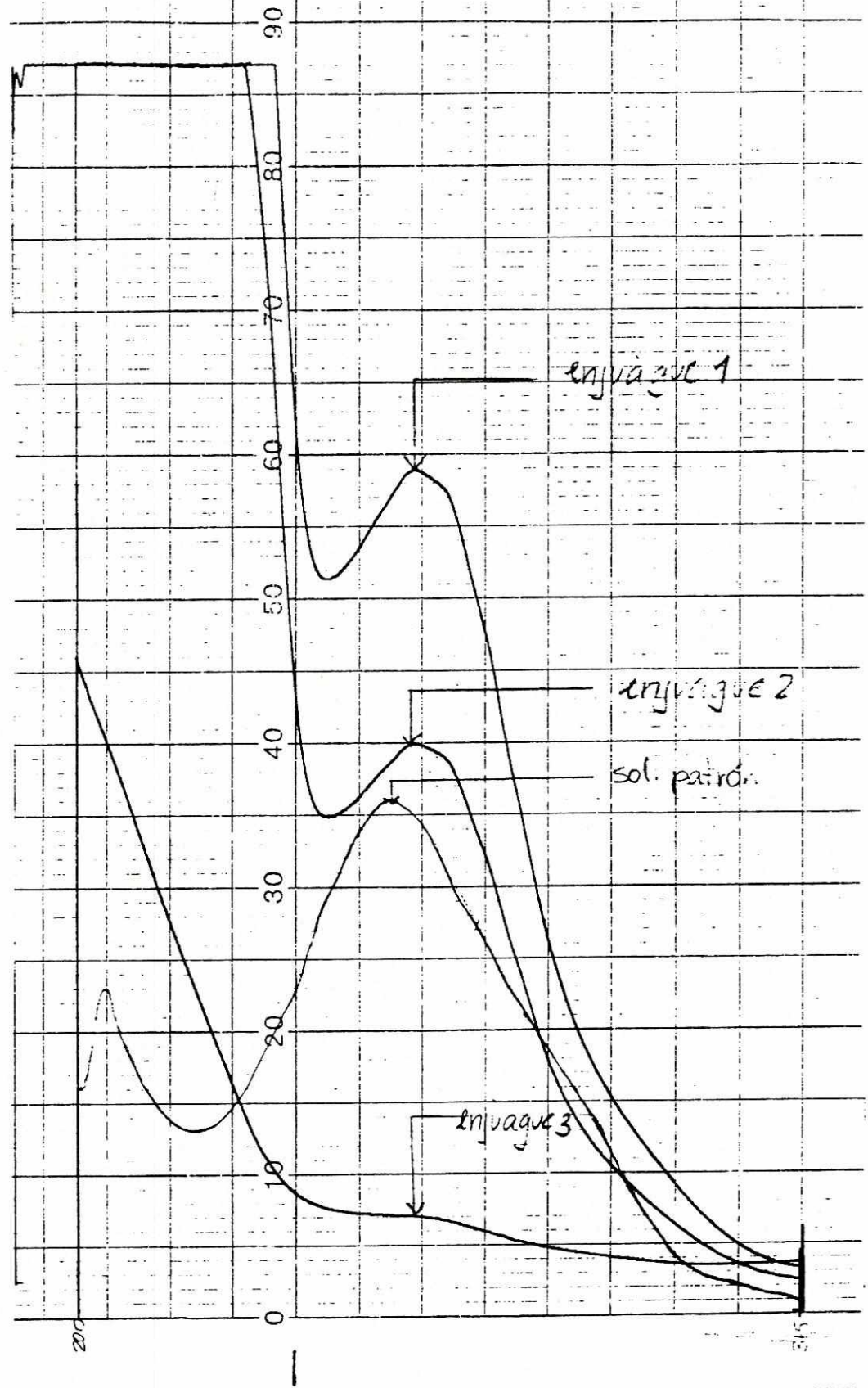
velocidad de barrido: 60nm/min, modo: Absorbancia.



Area de compresión 1 con dexametasona

Pared 3

ordenada min/max.: 0.000/ 3.000 , abscisa min/max.: 230.0/350.0 nm;
velocidad de barrido: 60mm/min; modo: Absorbancia

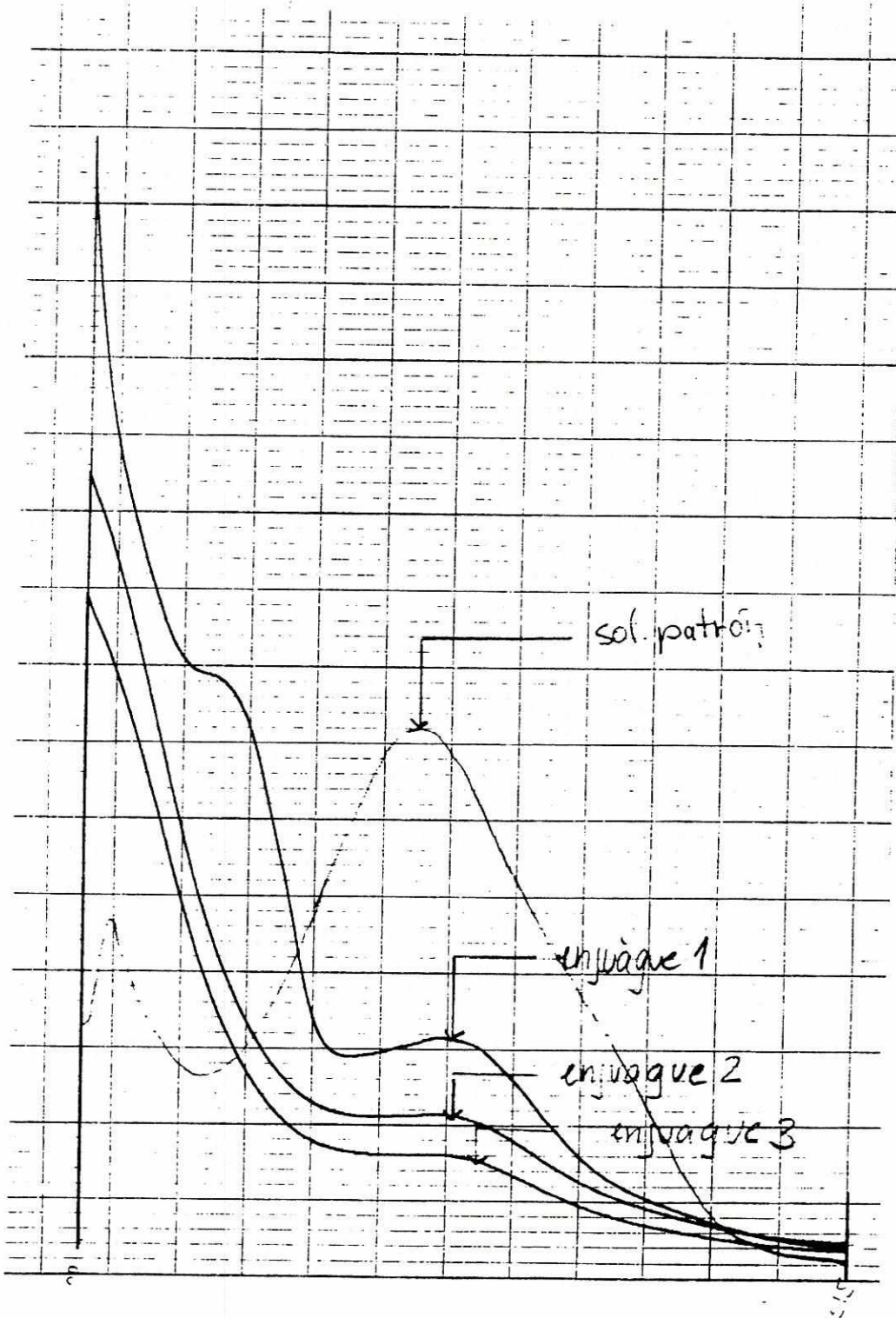


Espectro A.22

Area de compresión 1 con dexametasona

Pared 4

ordenada min/max: 0.000/ 3.000 ; abscisa min/max: 230.0/350.0 nm;
velocidad de barrido: 60mm/min; modo: Absorbancia.



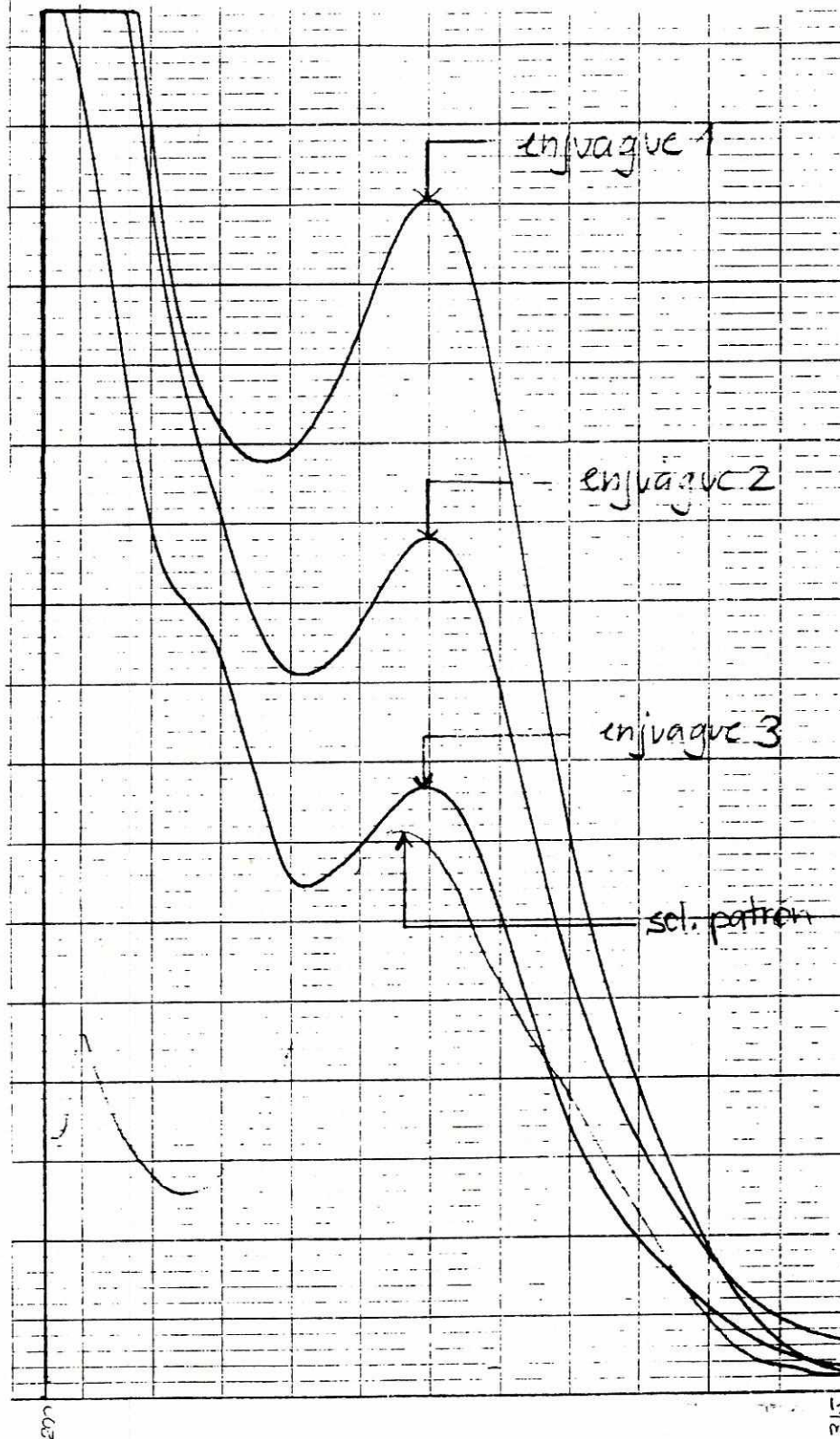
Espectro A.23

Area de compresión 1 con dexametasona

Techo

ordenada min/max.: 0.000/ 3.000 ; abscisa min/max.: 230.0/350.0 nm;

velocidad de barrido: 60nm/min; modo: Absorbancia.



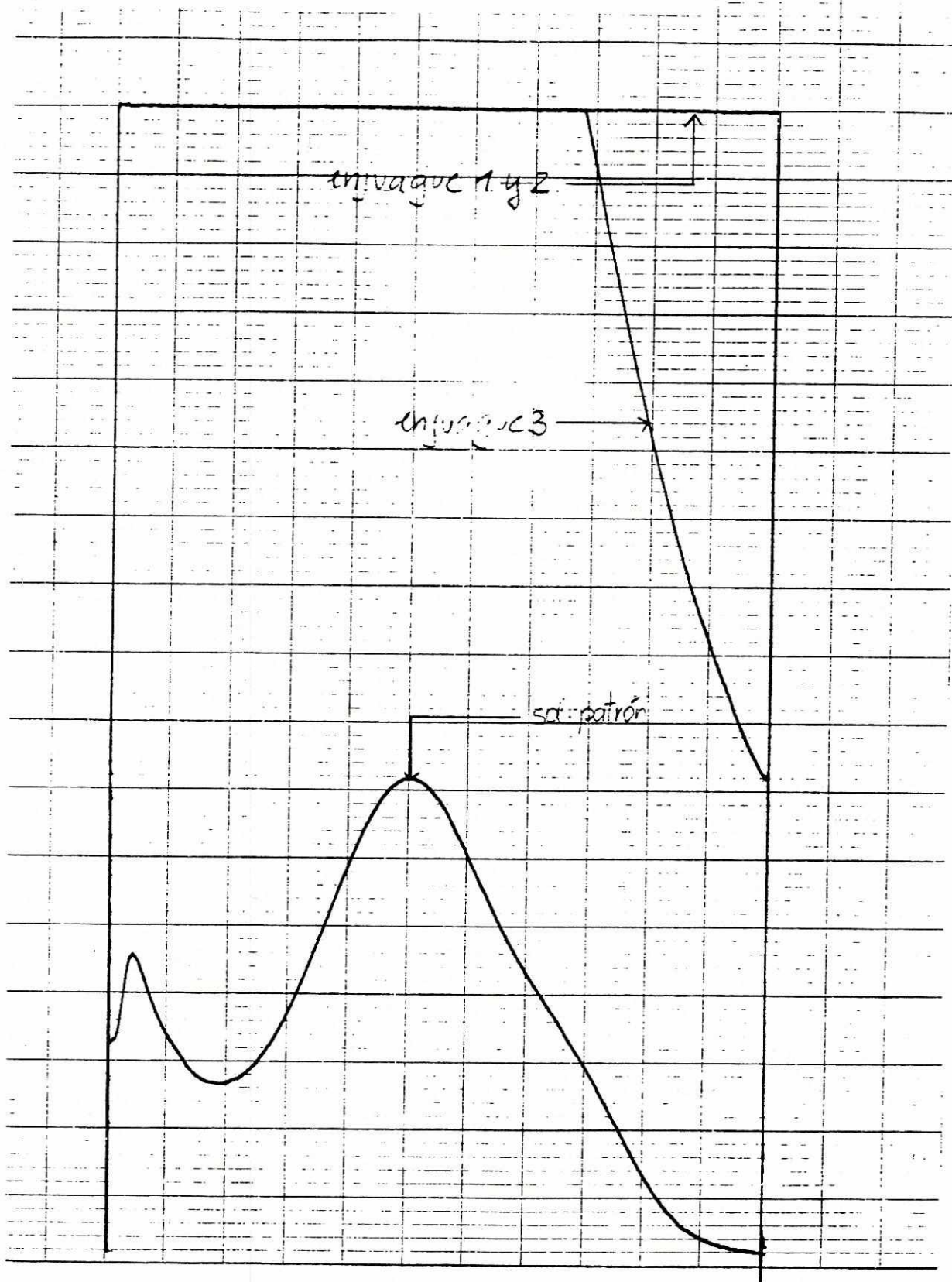
Espectro A.24

Area de compresión 1 con dexametason

Piso

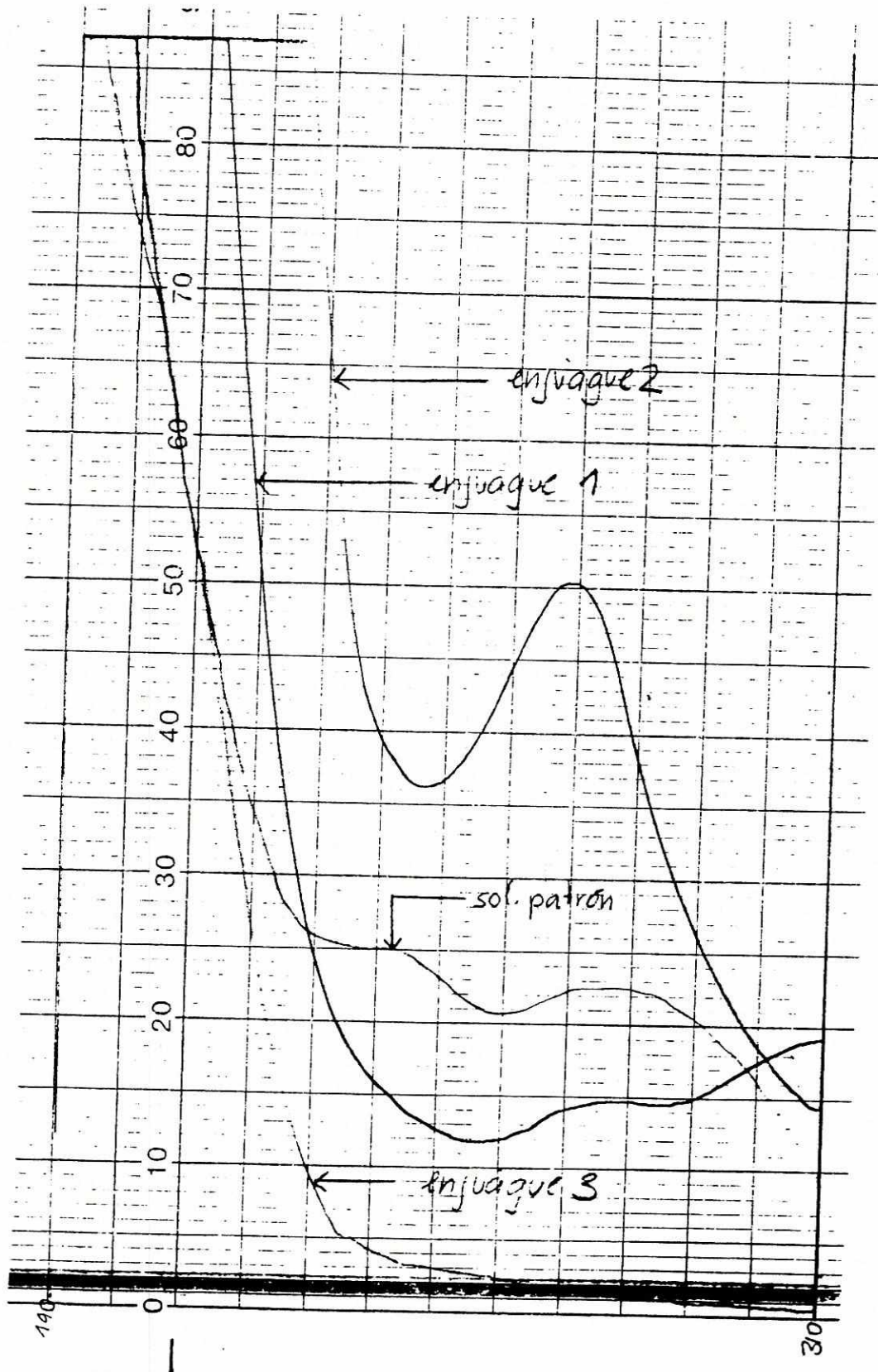
ordenada min/max : 0.000 / 3.000 ; abscisa min/max : 230.0 / 350.0 nm;

velocidad de barrido : 60nm/min; modo : Absorbancia.



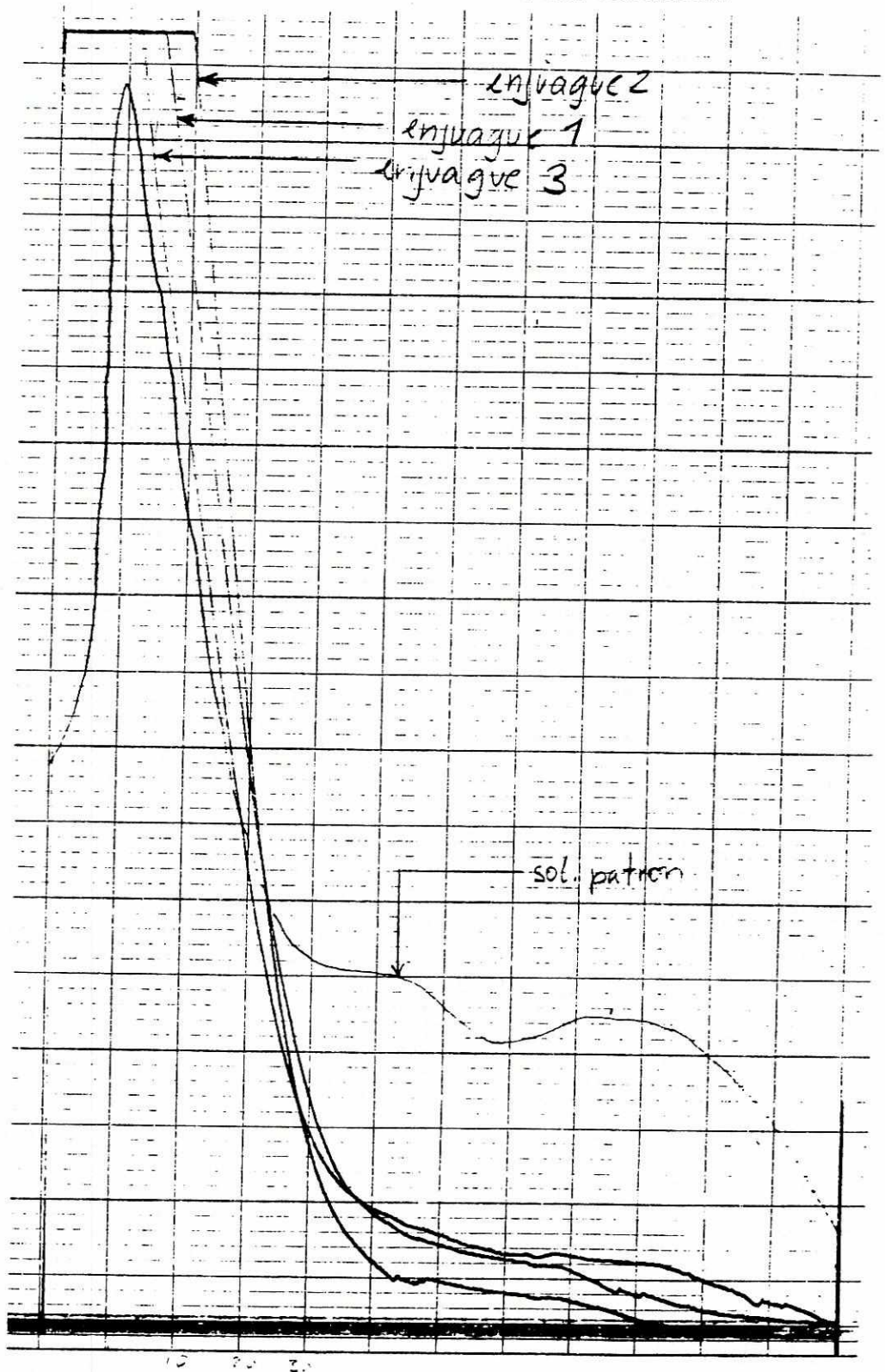
Espectro A.25
Area de compresión 1 con loratadina
Pared 1

ordenada min/max : 0.000/ 3.000 . abscisa min/max : 190.0/310.0 nm.
velocidad de barrido: 60nm/min; modo: Absorbancia.



Espectro A.26
Area de compresión 1 con loratadina
Pared 2

ordenada min/max. 0.000/ 3.000 ; abscisa min/max. 190.0/310.0 nm;
velocidad de barrido: 60nm/min; modo: Absorbancia.

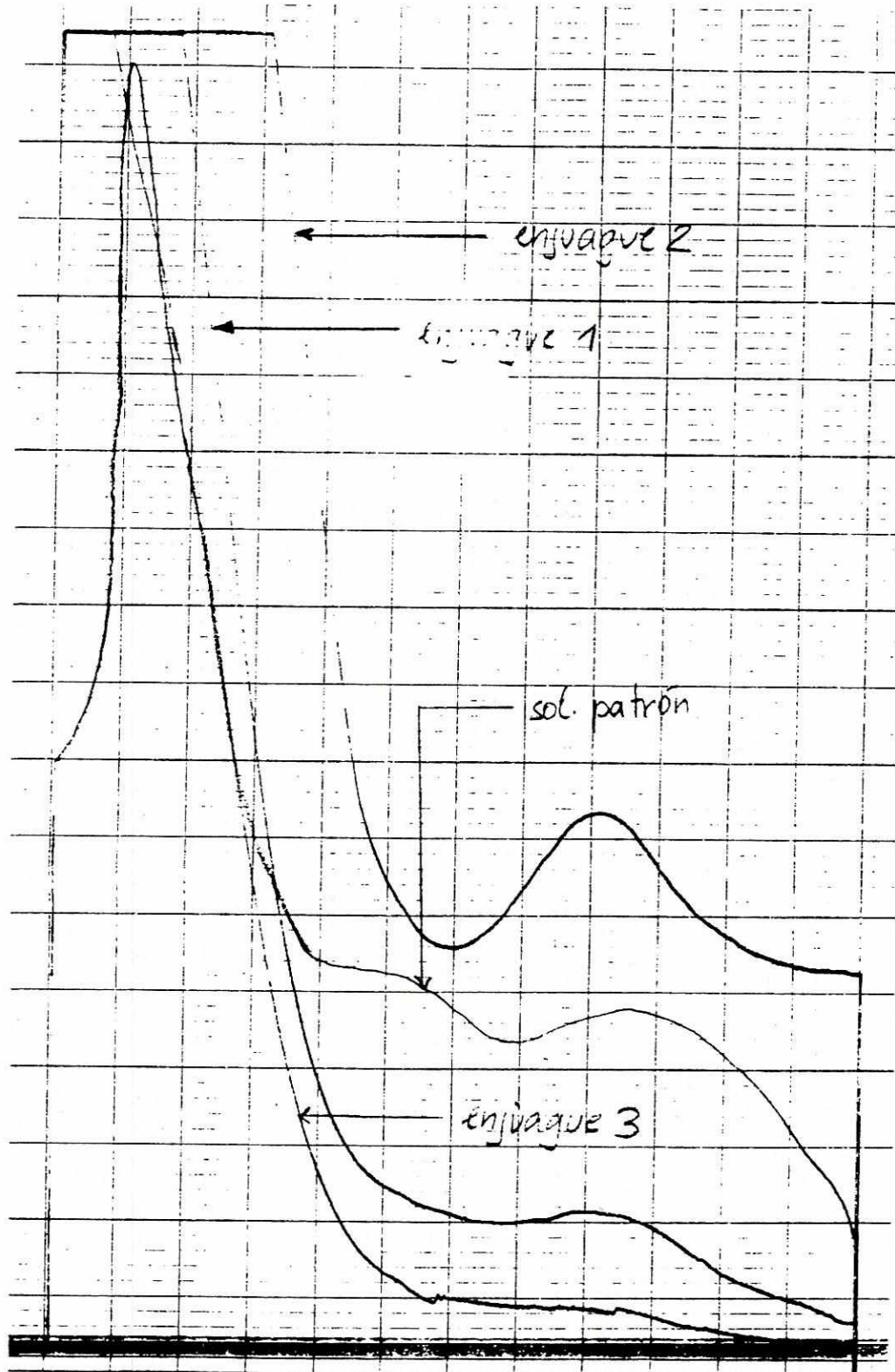


Espectro A.27

Area de compresión 1 con loratadina

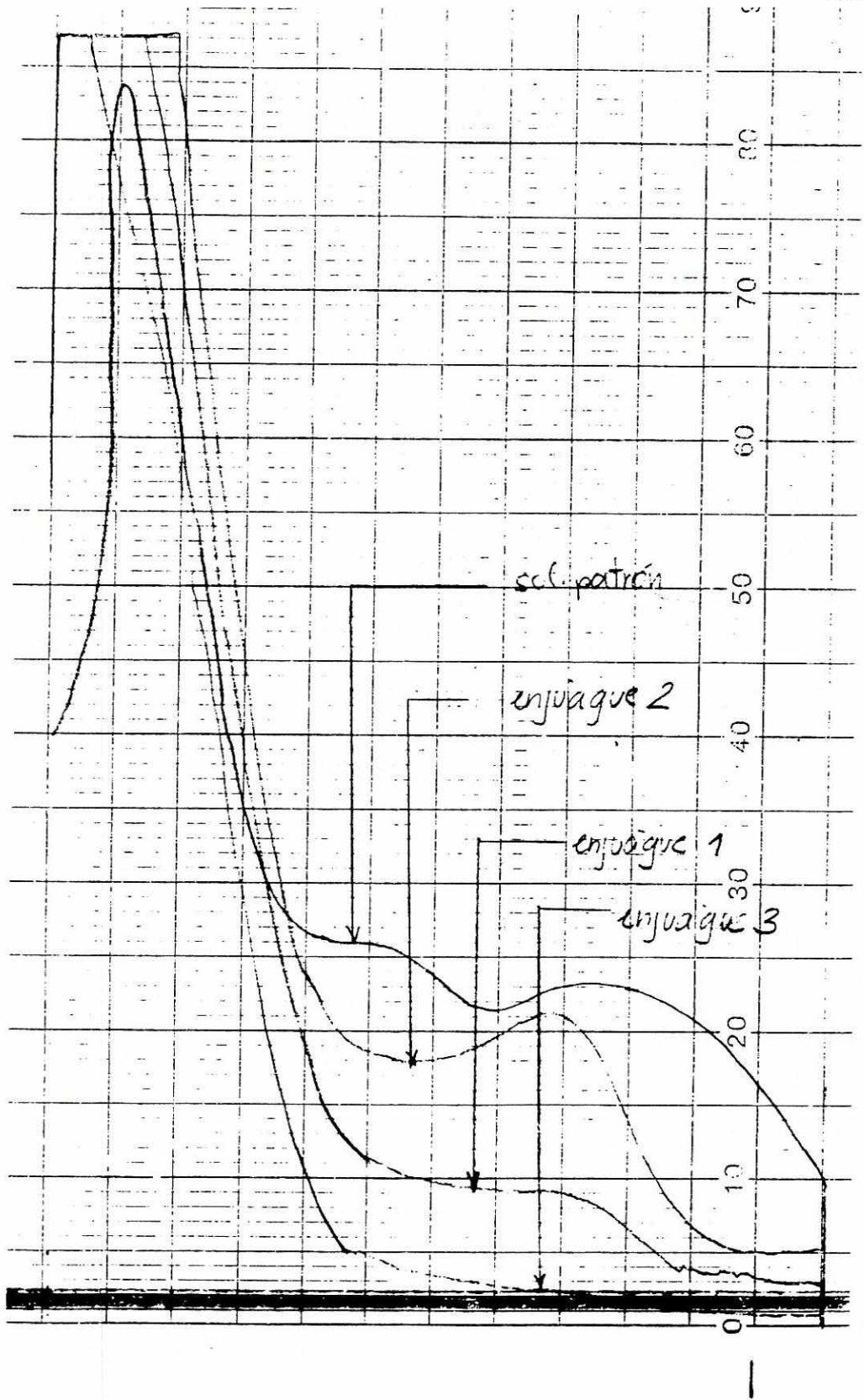
Pared 3

ordenada min/max: 0.000/3.000 ; abscisa min/max: 190.0/310.0 nm,
velocidad de barrido: 60mm/min. modo: Absorbancia.



Espectro A.28
Area de compresión 1 con loratadina
Pared 4

ordenada min/max: 0 000/ 3 000 ; abscisa min/max: 190 0/310 0 nm;
velocidad de barrido: 60mm/min, modo: Absorbancia.

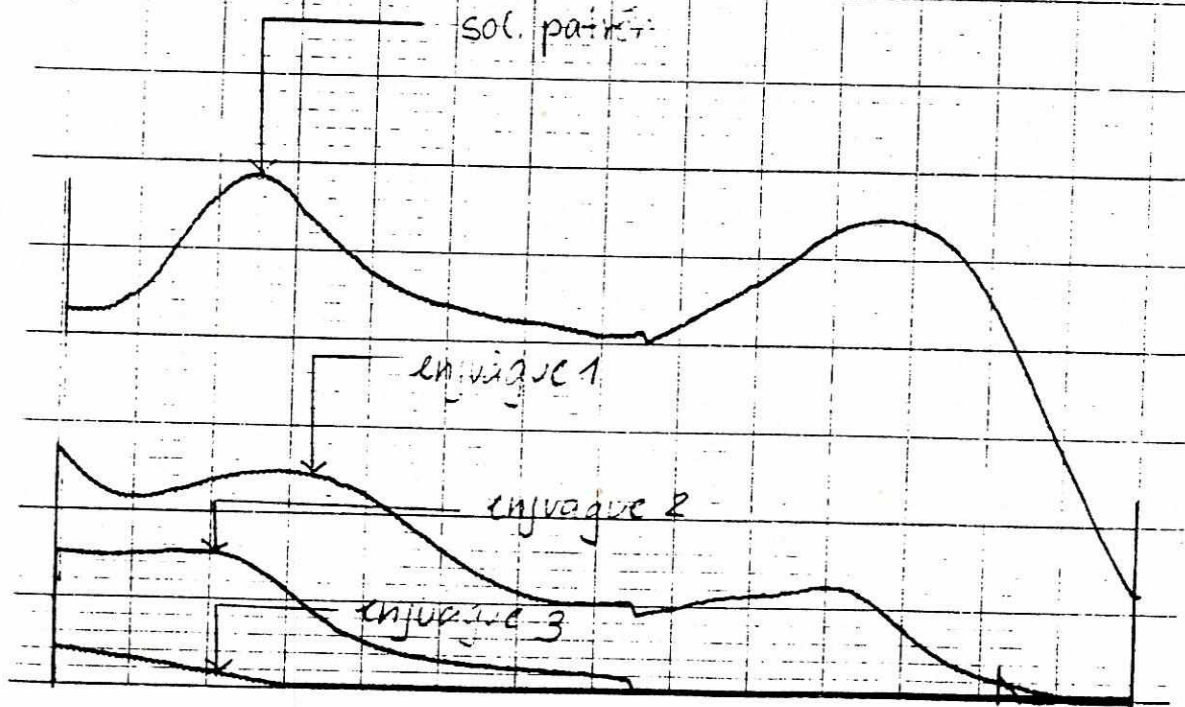


Espectro A.31

Area de compresión 2 con tetraciclina

Pared 1

ordenada min/max: 0.000/ 3.000 ; abscisa min/max: 230.0/350.0 nm;
velocidad de barrido: 60nm/min; modo: Absorbancia.

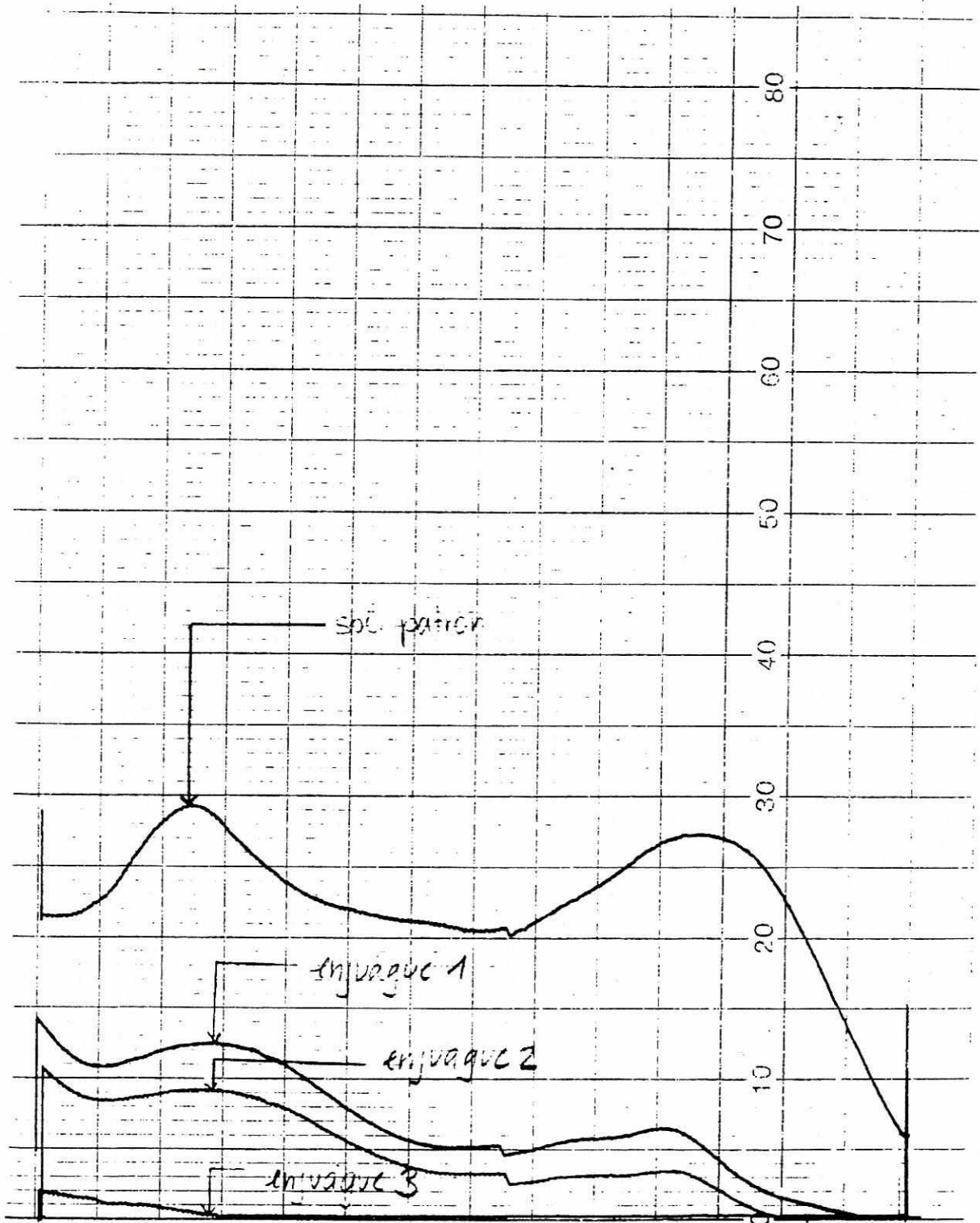


Espectro A.32

Area de compresión 2 con tetraciclina

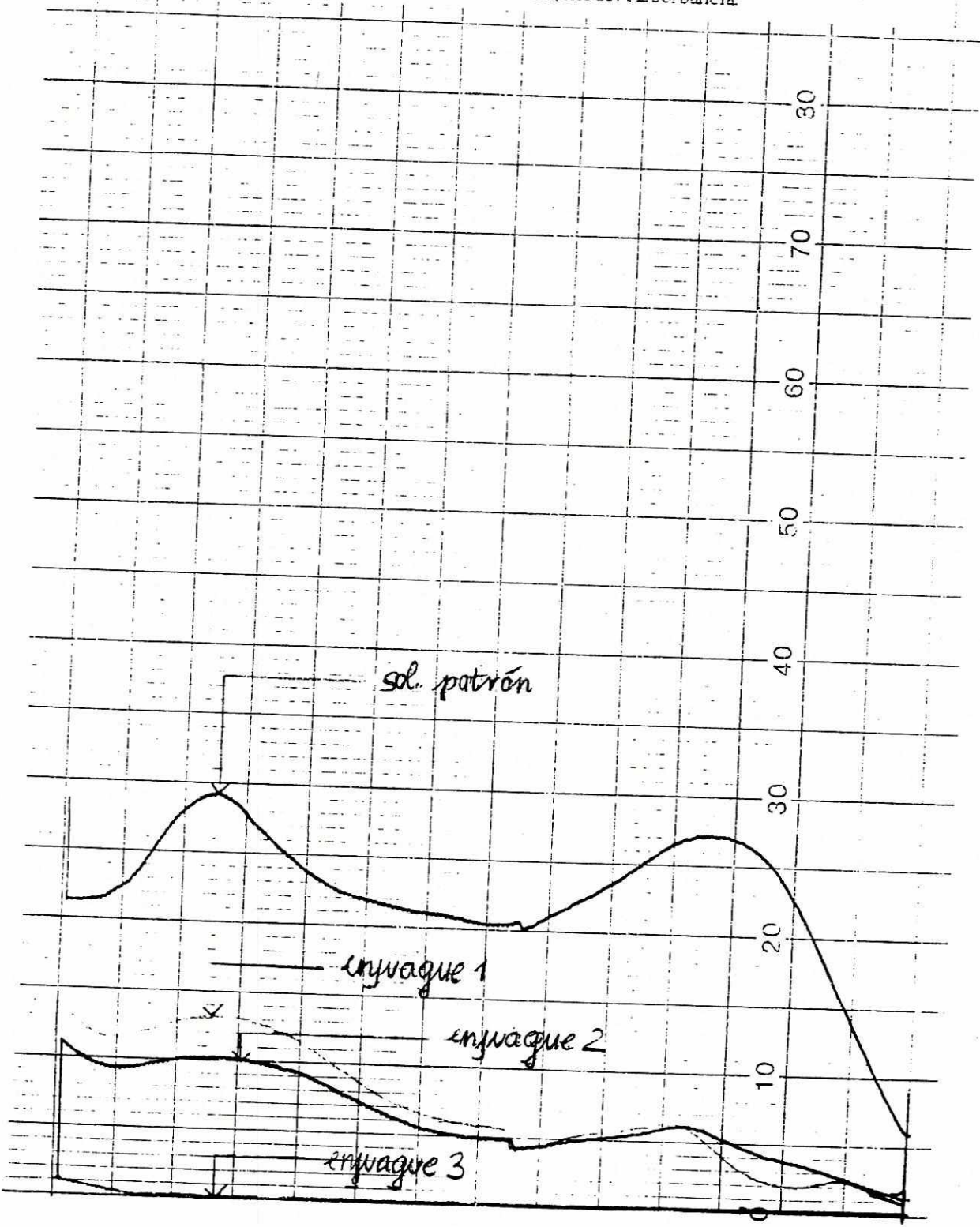
Pared 2

ordenada min/max : 0.000/ 3.000 ; abscisa min/max : 230.0/350.0 nm.
velocidad de barrido : 60mm/min; modo: Absorbancia.



Espectro A.33
Area de compresión 2 con tetraciclina
Pared 3

ordenada min/max: 0.000/3.000 , abscisa min/max : 230.0/350.0 nm.
velocidad de barrido: 60nm/min; modo: Absorbancia.



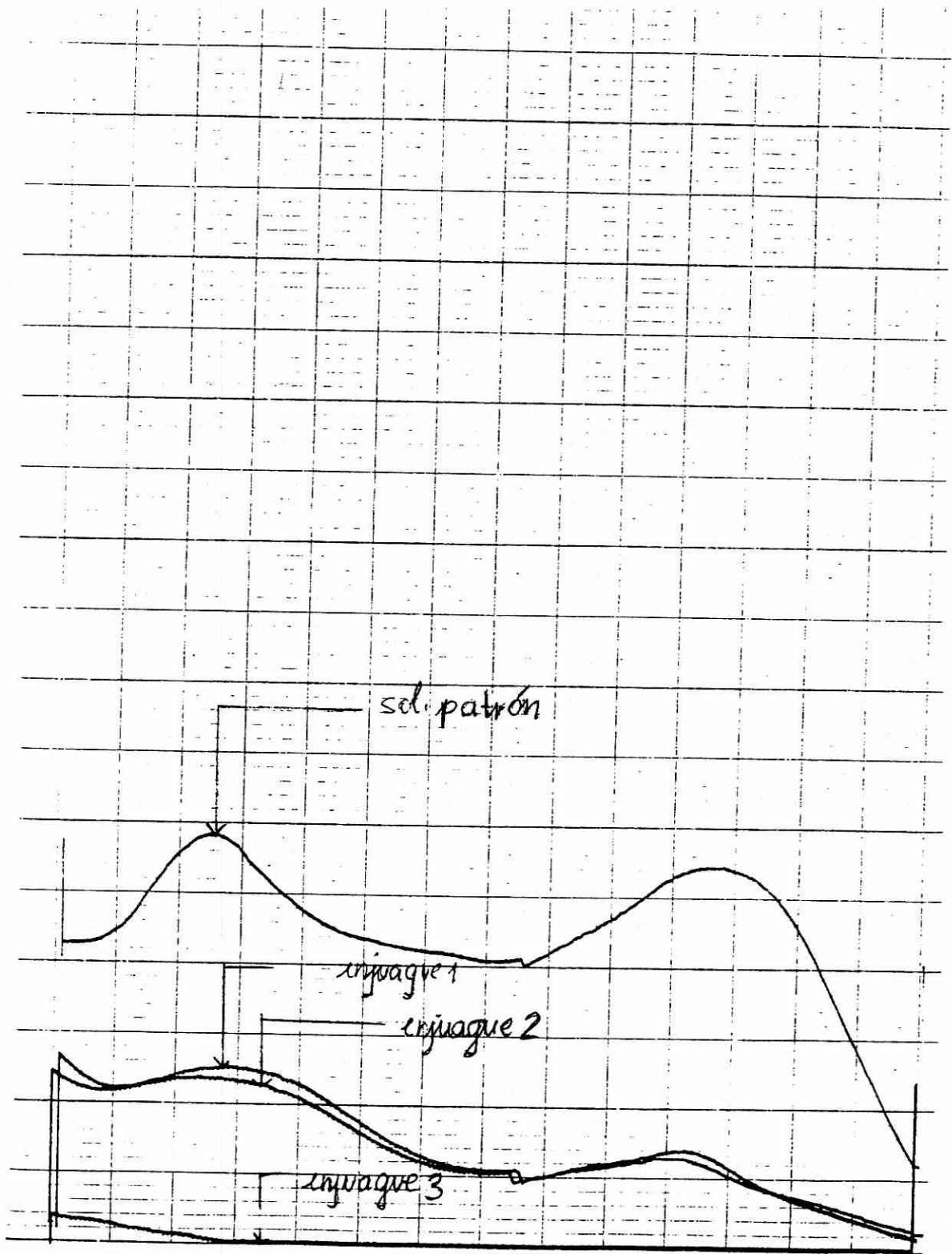
Espectro A.34

Area de compresión 2 con tetraciclina

Pared 4

ordenada min/max.: 0.000/ 3.000 ; abscisa min/max.: 230.0/350.0 nm;

velocidad de barrido: 60mm/min; modo. Absorbancia.



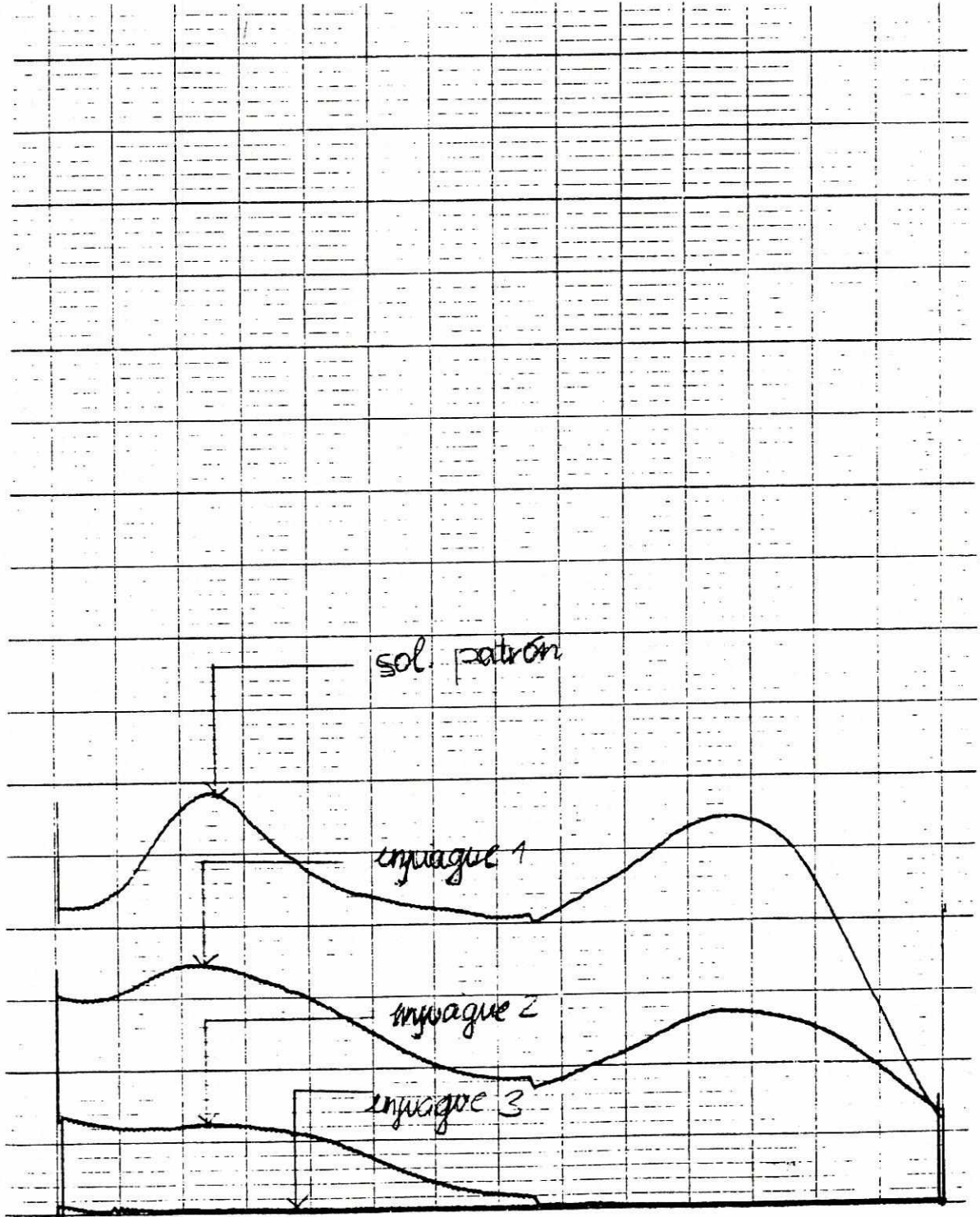
Espectro A.35

Area de compresión 2 con tetraciclina

Techo

ordenada min/max.: 0.000/ 3.000 ; abscisa min/max.: 230.0/350.0 nm;

velocidad de barrido: 60mm/min; modo: Absorbancia.

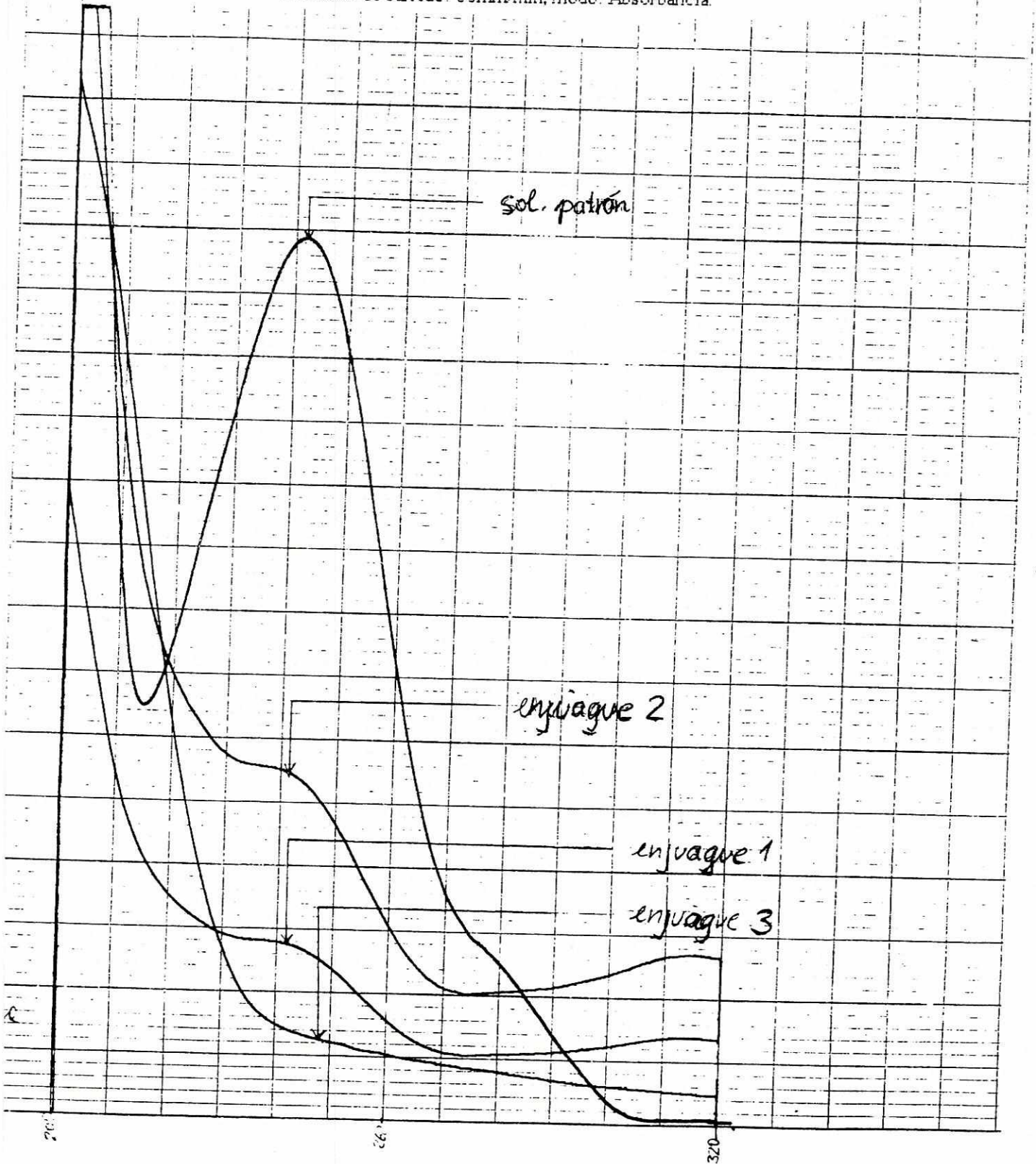


Espectro A.37

Area de compresión 2 con acetaminofen

Pared 1

ordenada min/max : 0.000/ 3.000 ; abscisa min/max : 230.0/350.0 nm;
velocidad de barrido: 60mm/min; modo: Absorbancia.



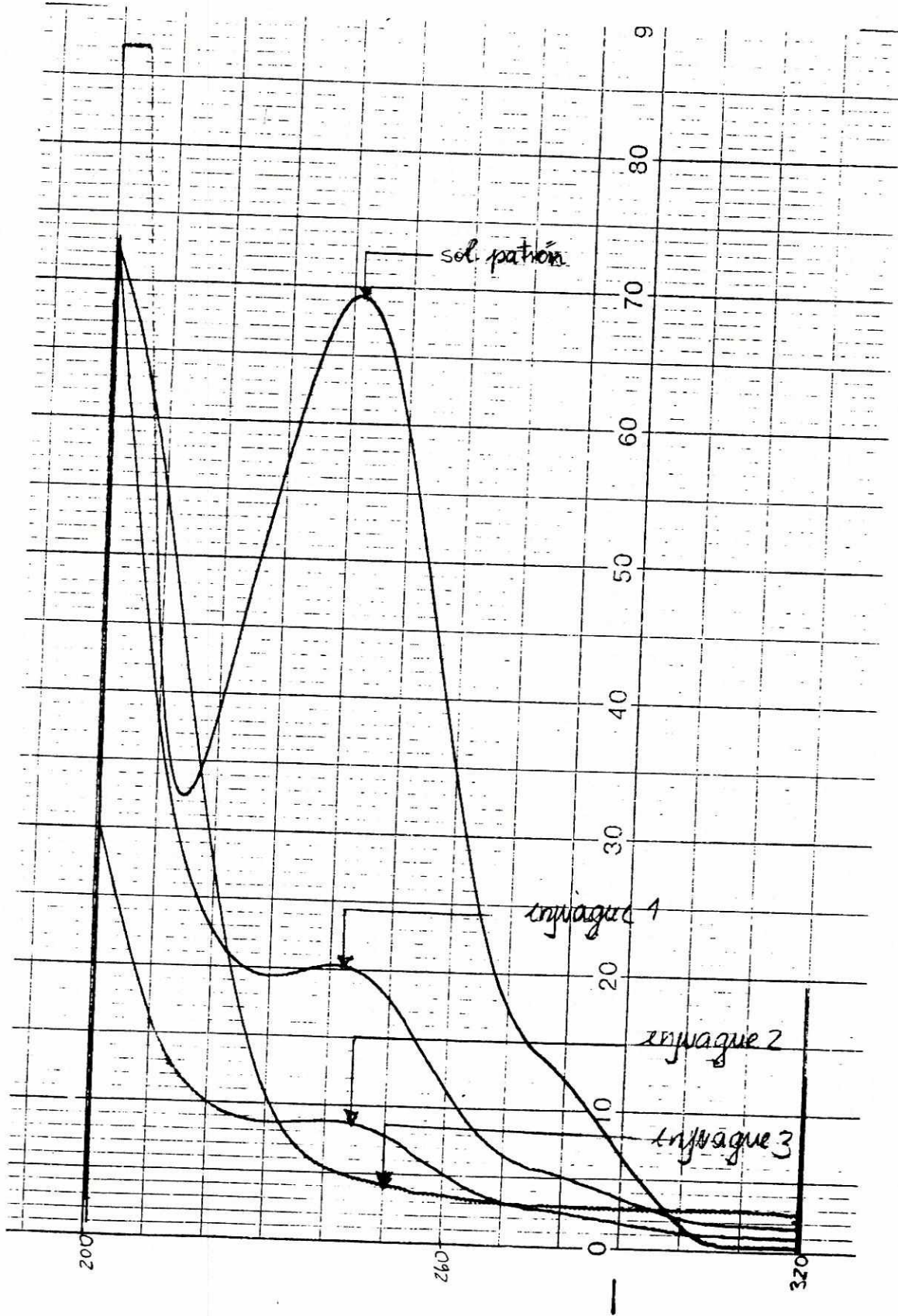
Espectro A.38

Area de compresión 2 con acetaminofen

Pared 2

ordenada min/max.: 0.000/ 3.000 ; abscisa min/max.: 230.0/350.0 nm.

velocidad de barrido: 60mm/min, modo: Absorbancia.



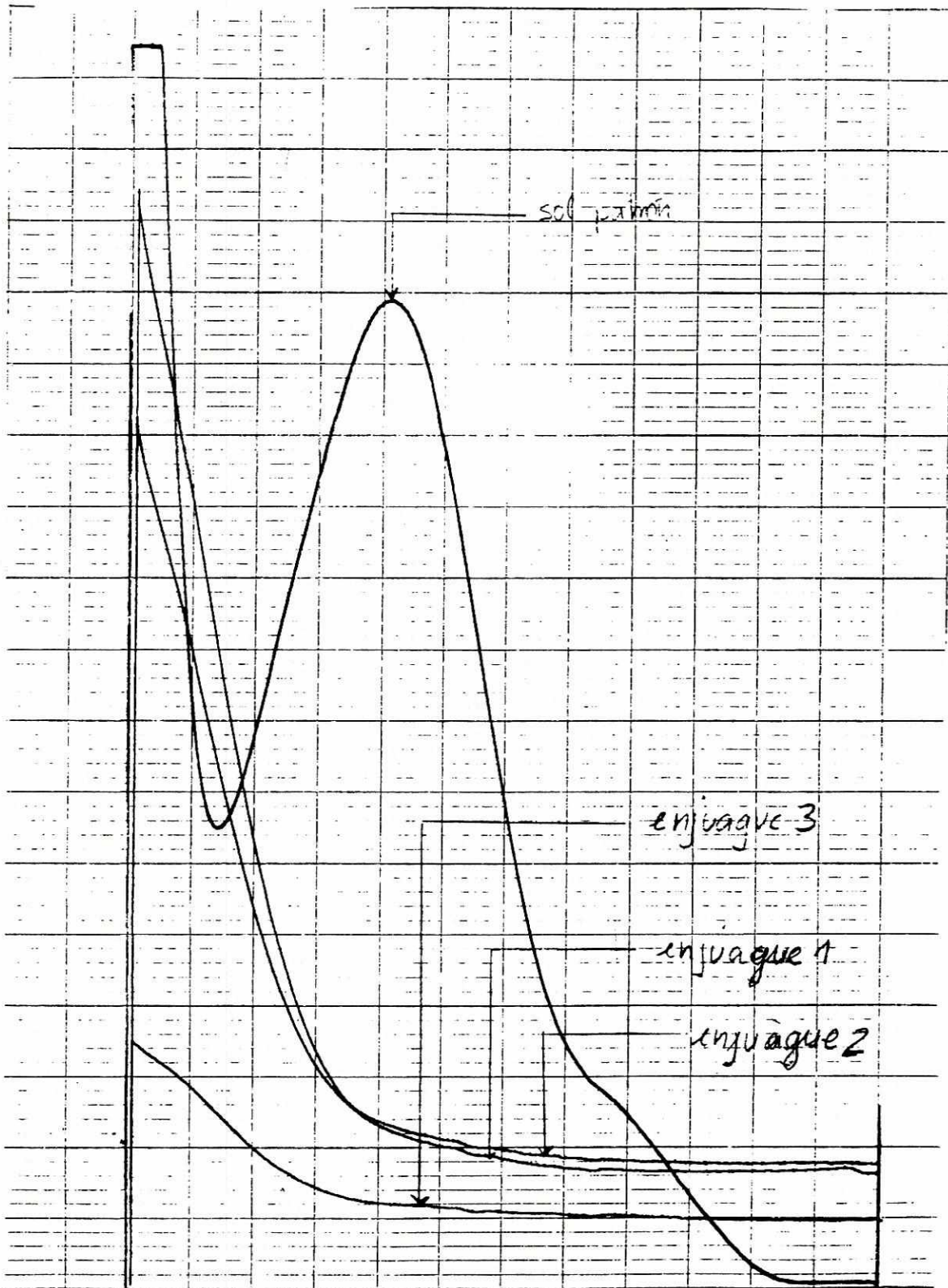
Espectro A.39

Area de compresión 2 con acetaminofen

Pared 3

ordenada min/max.: 0.000/ 3.000 ; abscisa min/max.: 230.0/350.0 nm;

velocidad de barrido: 60nm/min, modo: Absorbancia.



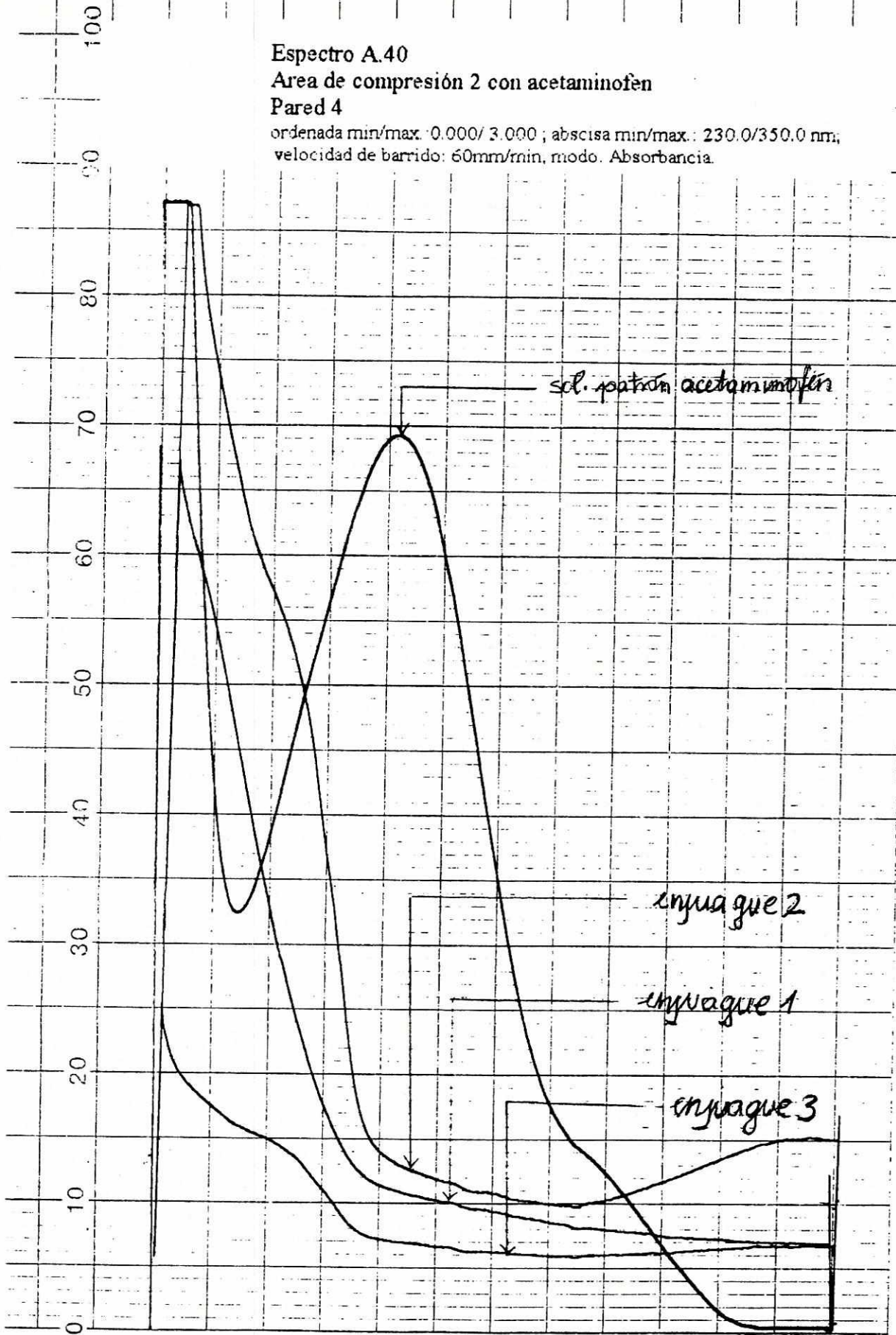
Espectro A.40

Area de compresión 2 con acetaminofen

Pared 4

ordenada min/max.: 0.000/ 3.000 ; abscisa min/max.: 230.0/350.0 nm;

velocidad de barrido: 60mm/min, modo. Absorbancia.



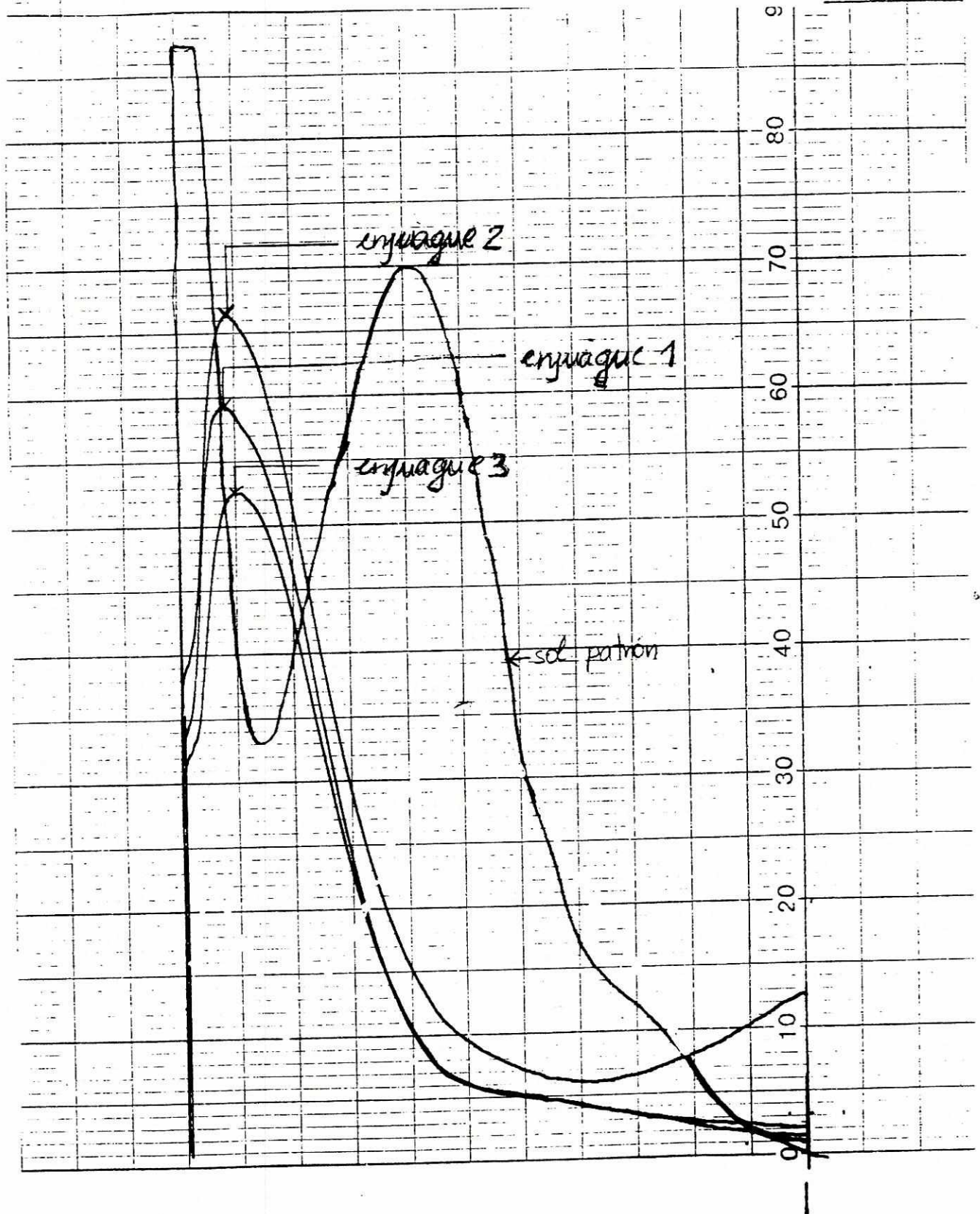
Espectro A.41

Area de compresión 2 con acetaminofen

Techo

ordenada min/max.: 0.000/3.000 ; abscisa min/max.: 230.0/350.0 nm;

velocidad de barrido: 60nm/min, modo: Absorbancia.



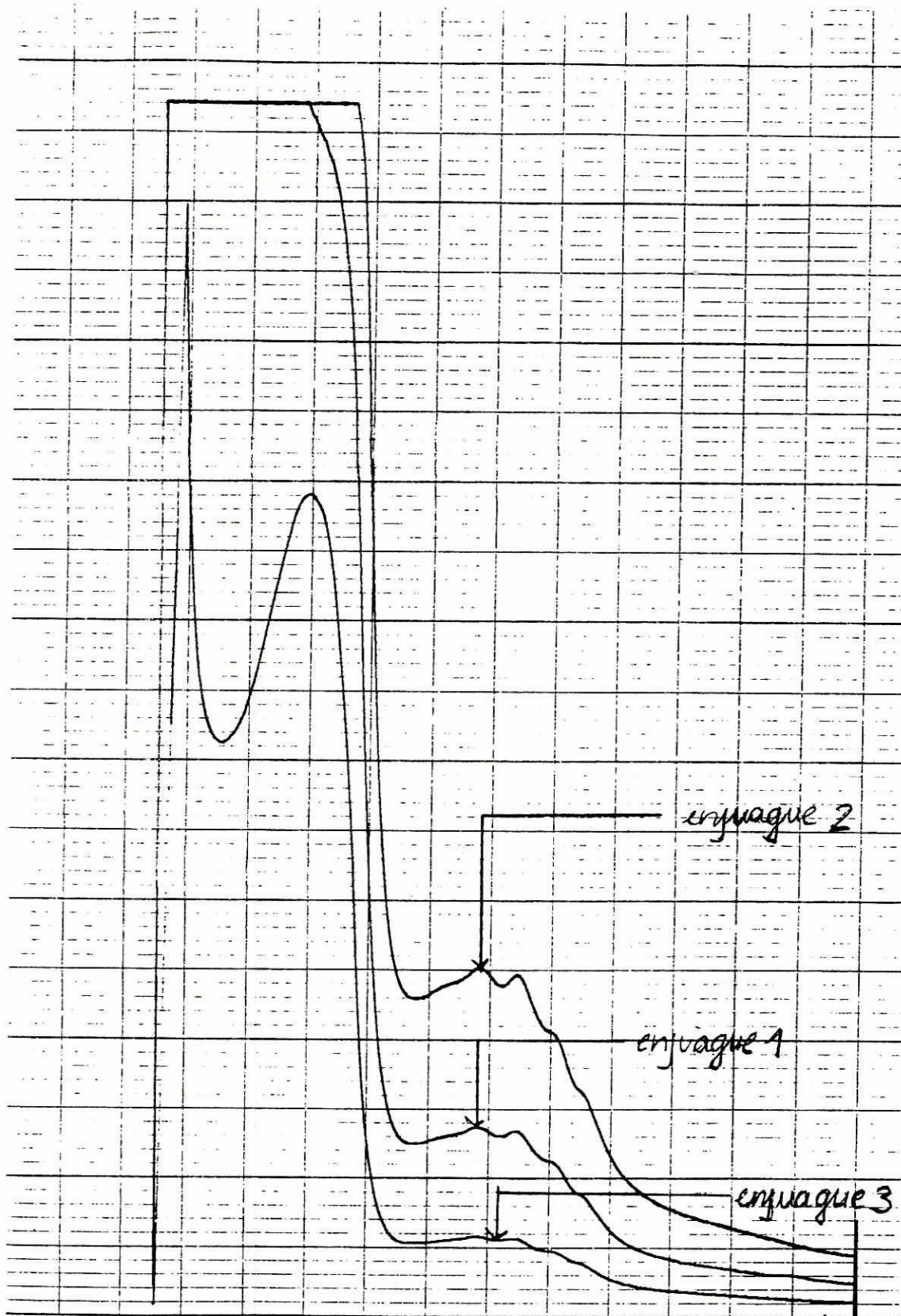
Espectro A.43

Area de recubrimiento con tinidazol

Pared 1

ordenada min/max : 0.000/ 3.000 ; abscisa min/max : 230.0/350.0 nm;

velocidad de barrido: 60mm/min; modo: Absorbancia.

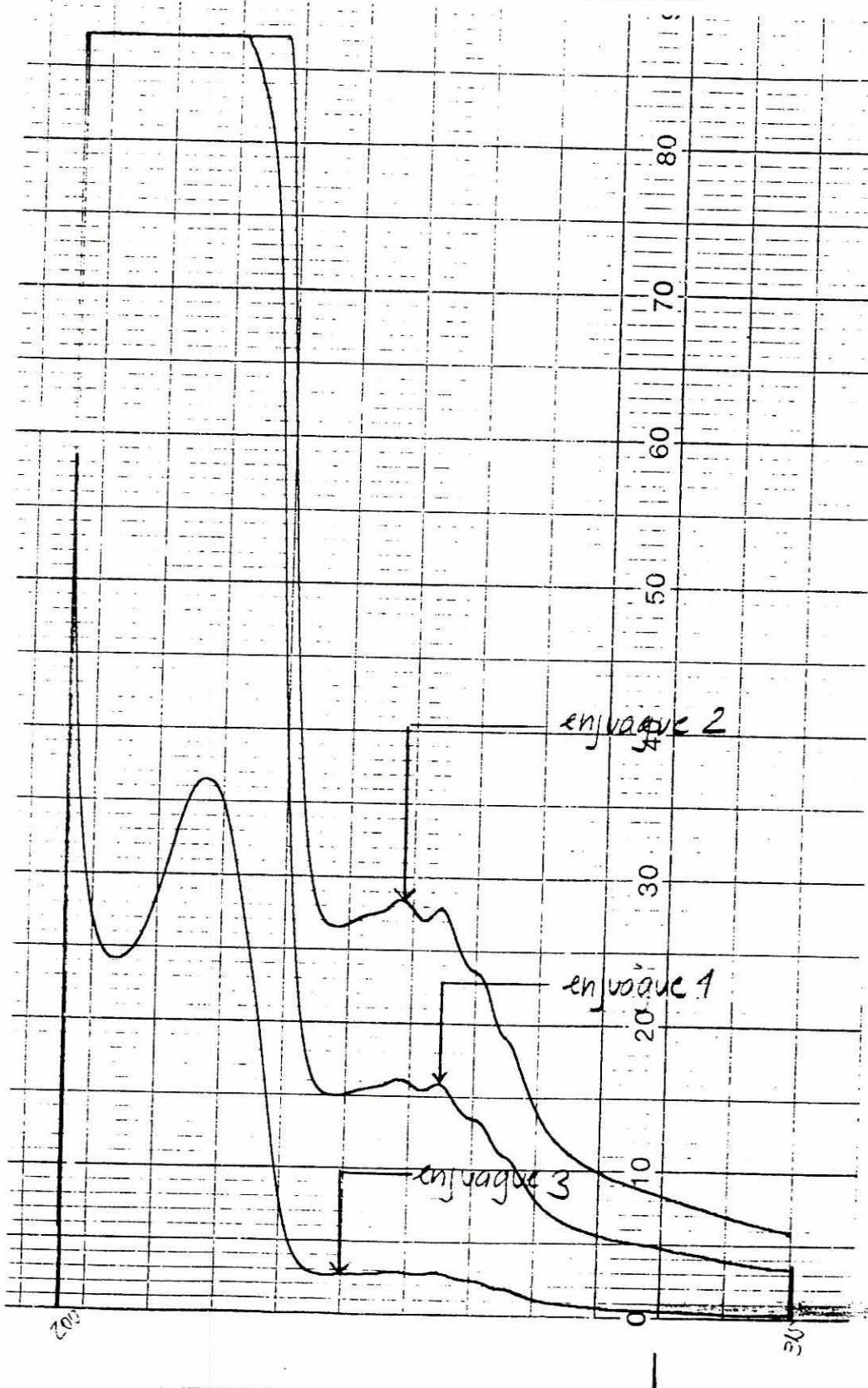


Espectro A.44

Area de recubrimiento con tinidazol

Pared 2

ordenada min/max: 0.000/3.000 ; abscisa min/max: 230.0/350.0 nm;
velocidad de barrido: 60nm/min; modo: Absorbancia.



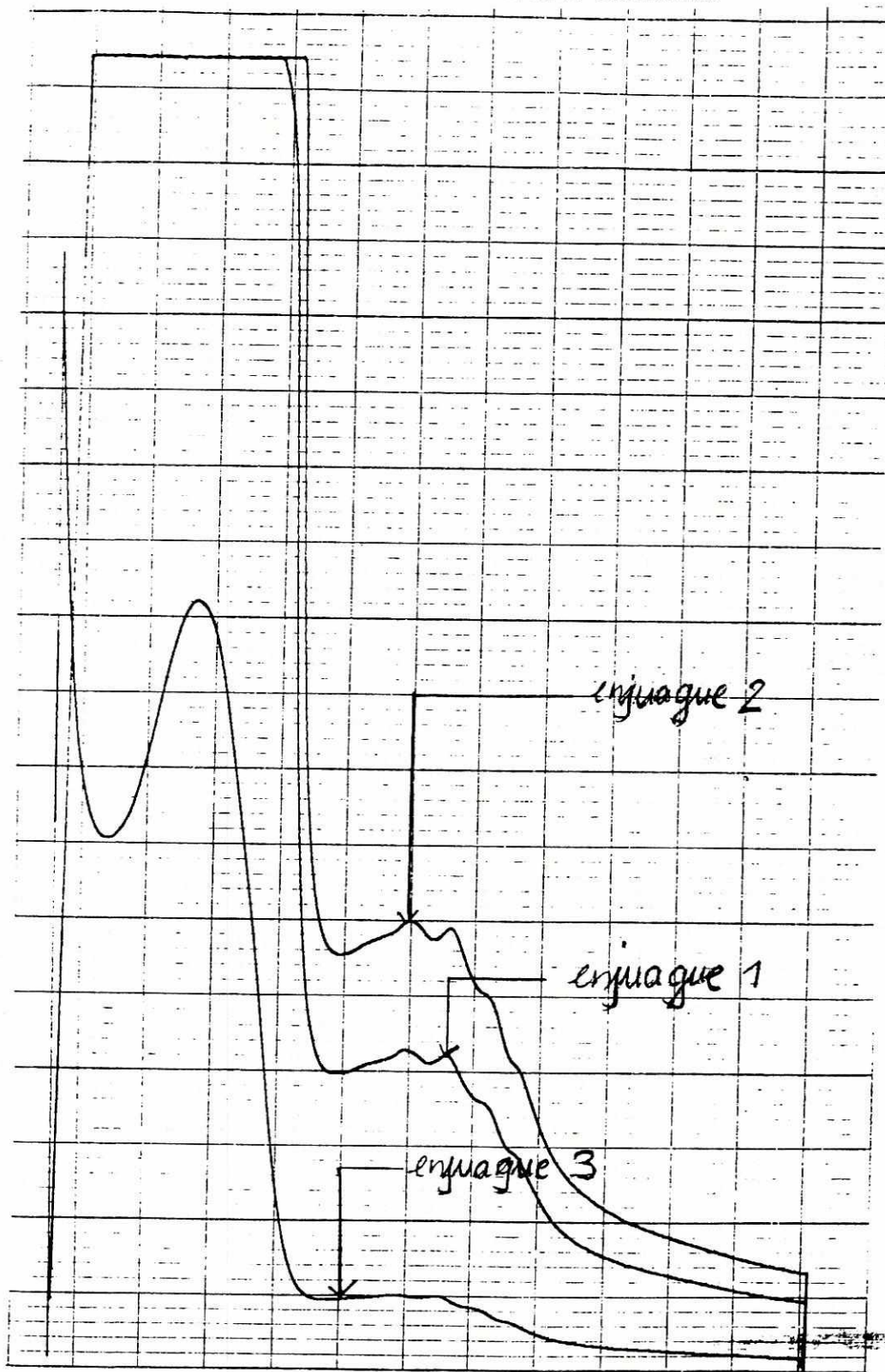
Espectro A.45

Area de recubrimiento con tinidazol

Pared 3

ordenada min/max: 0.000/ 3.000 ; abscisa min/rmax: 230.0/350.0 nm,

velocidad de barrido: 60nm/min; modo: Absorbancia.



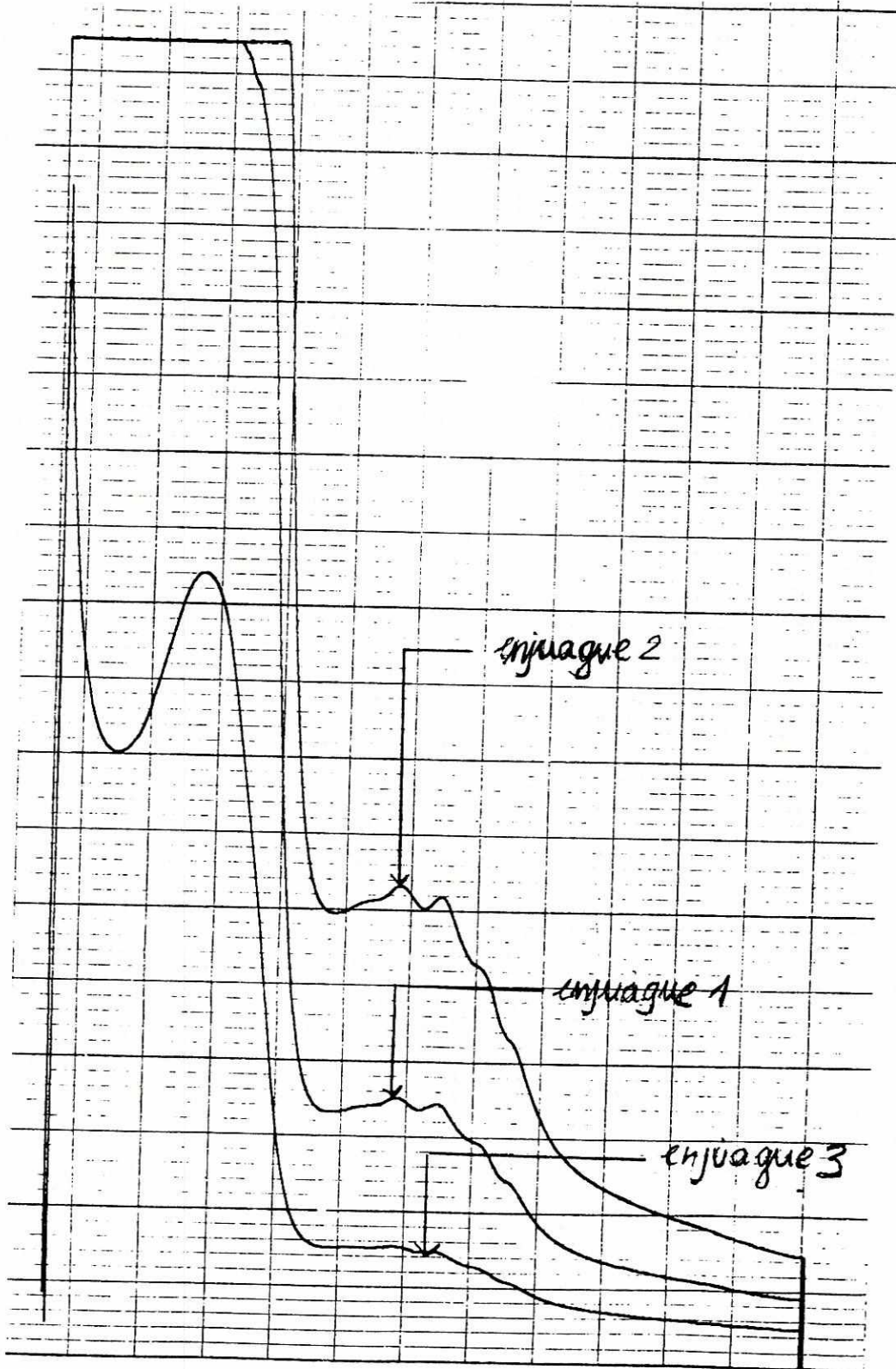
Espectro A.46

Area de recubrimiento con tinidazol

Pared 4

ordenada min/max.: 0.000/ 3.000 ; abscisa min/max.: 230.0/350.0 nm.

velocidad de barrido: 60mm/min; modo: Absorbancia.



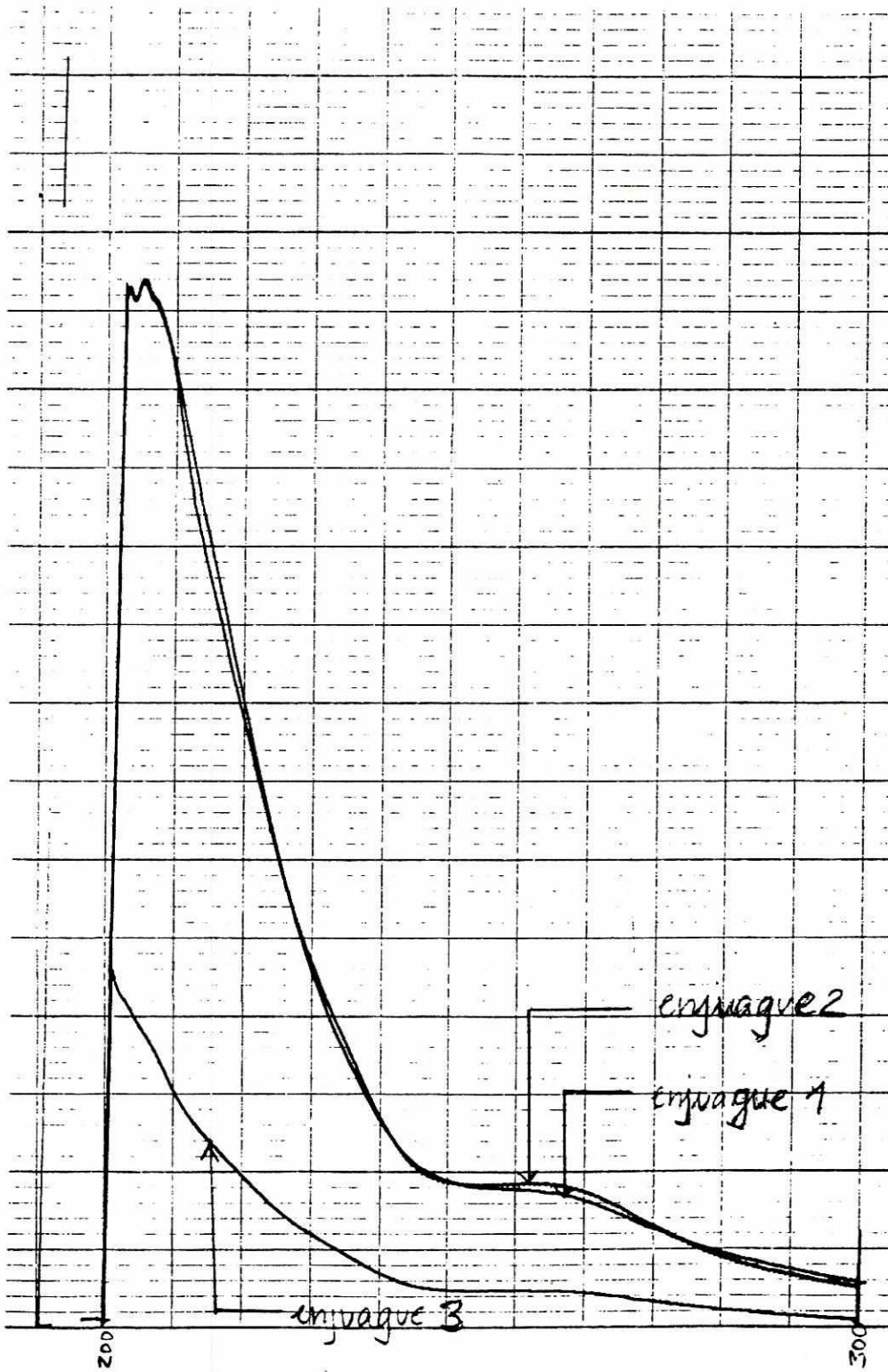
Espectro A.47

Area de recubrimiento con tinidazol

Techo

ordenada min/max: 0.000/ 3.000 ; abscisa min/max: 230.0/350.0 nm;

velocidad de barrido: 60mm/min; modo: Absorbancia.



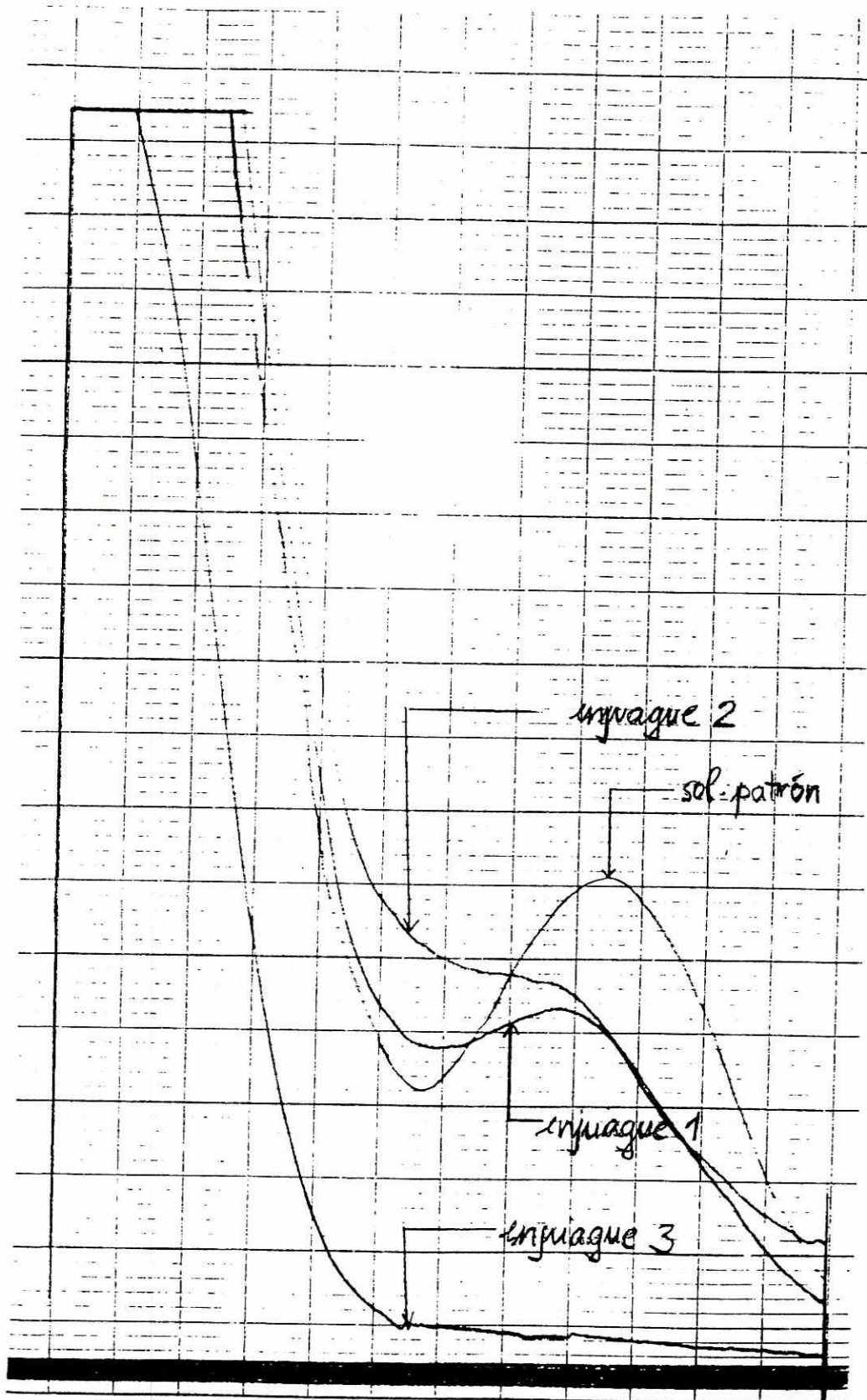
Espectro A.49

Area de cápsulas con diclofenaco sódico

Pared 1

ordenada min/max.: 0.000/ 3.000 : abscisa min/max.: 190.0/310.0 nm;

velocidad de barrido: 60mm/min, modo: Absorbancia.



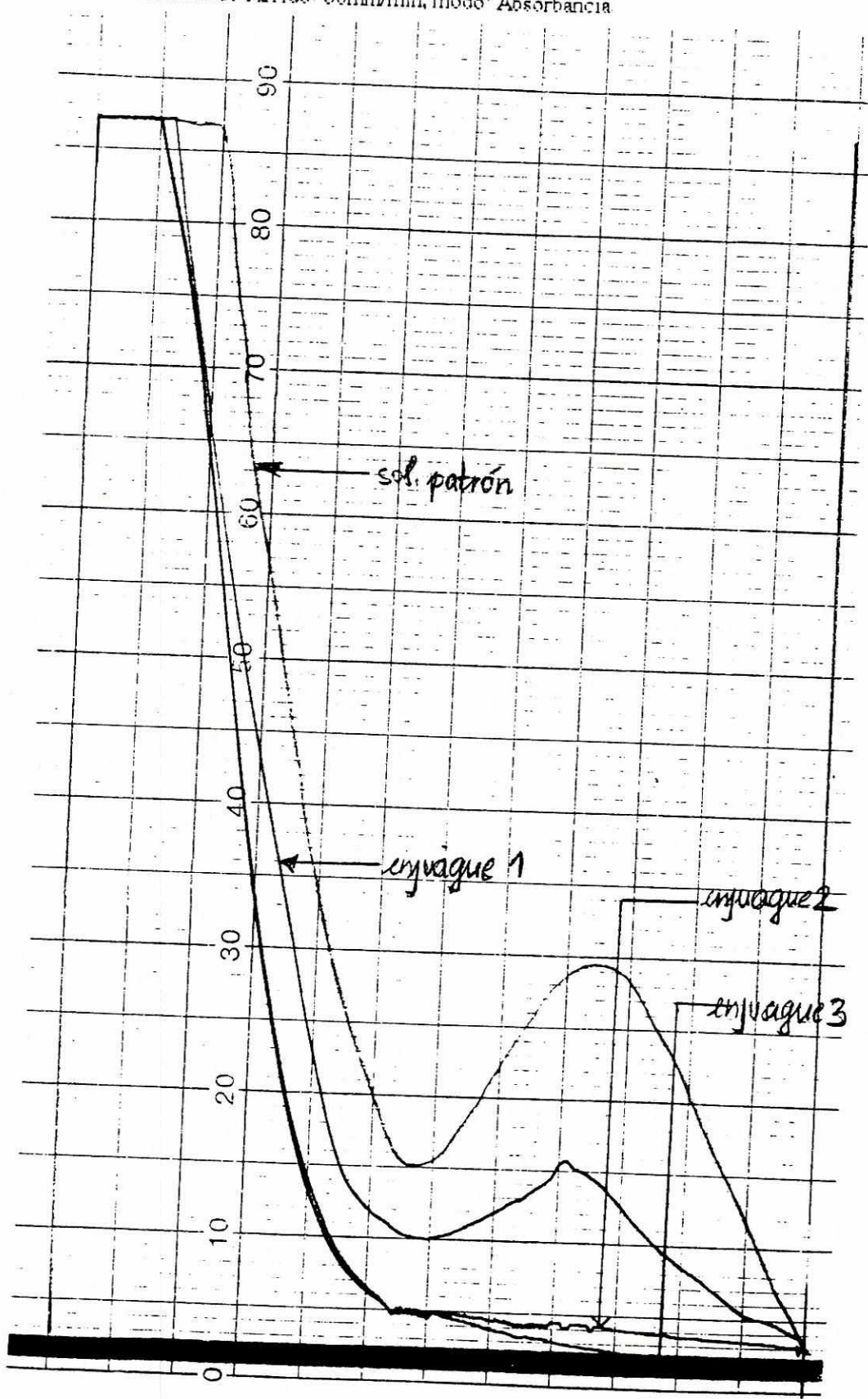
Espectro A.50

Area de cápsulas con diclofenaco sódico

Pared 2

ordenada min/max: 0.000/3.000 ; abscisa min/max: 190.0/310.0 nm;

velocidad de barrido: 60mm/min; modo: Absorbancia



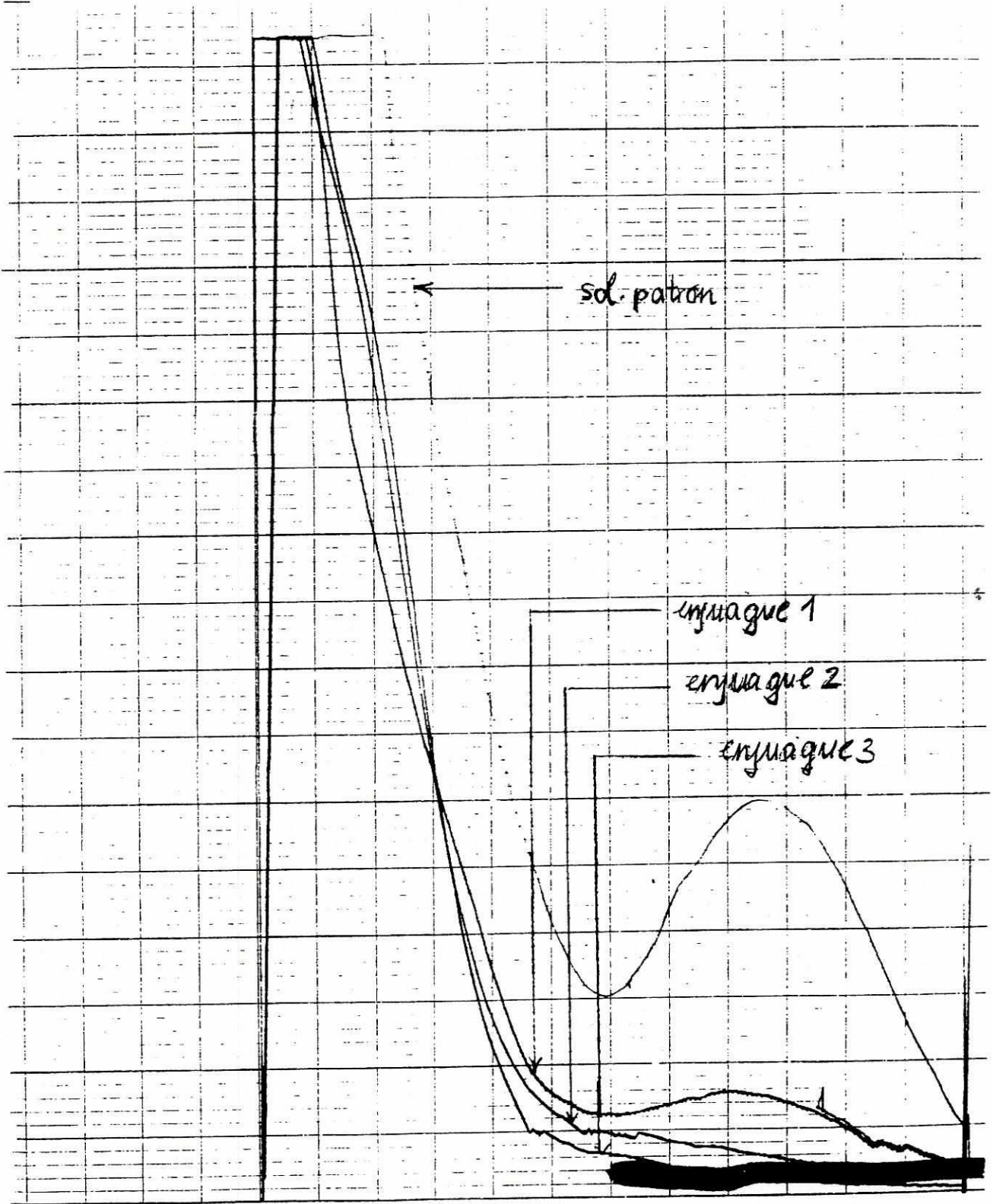
Espectro A.51

Area de cápsulas con diclofenaco sódico

Pared 3

ordenada min/max.: 0.000/ 3.000 , abscisa min/max.: 190.0/310.0 nm,

velocidad de barrido: 60mm/min; modo: Absorbancia.



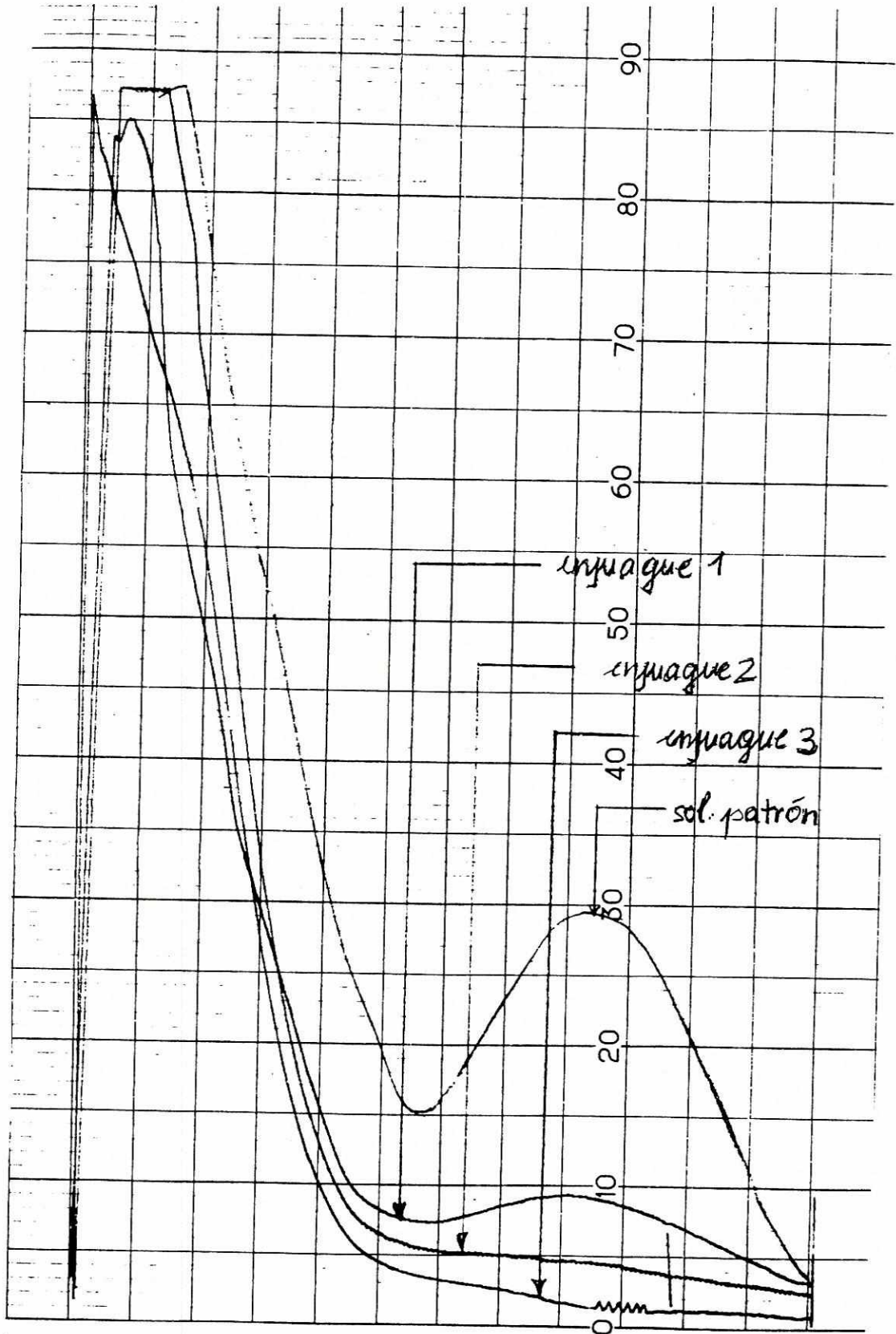
Espectro A.52

Area de capsulas con diclofenaco sódico

Pared 4

ordenada min/max.: 0.000/ 3.000 ; abscisa min/max.: 190.0/310.0 nm,

velocidad de barrido: 60nm/min; modo: Absorbancia

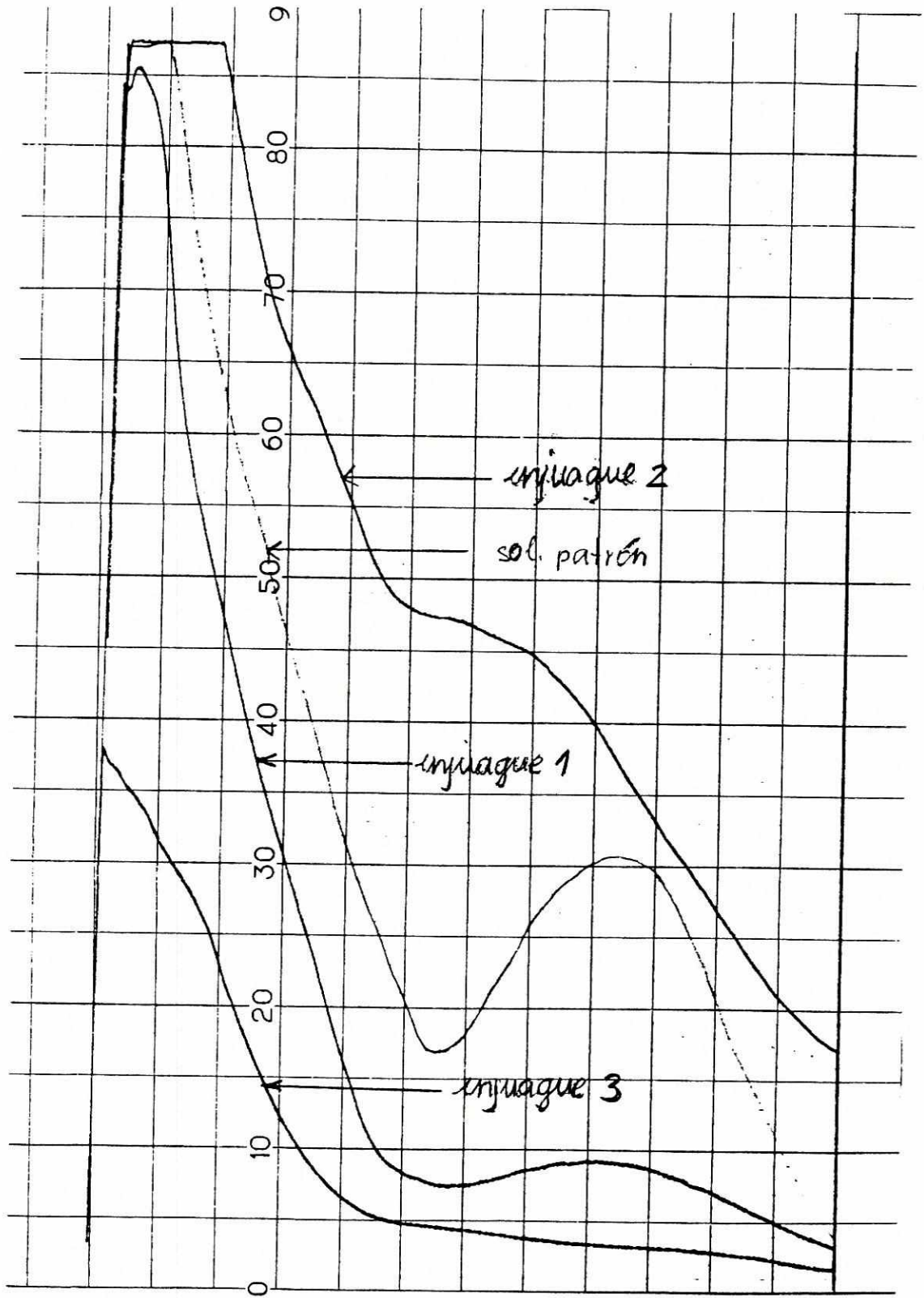


Espectro A. 53

Area de cápsulas con diclofenaco sódico

Techo

ordenada min/max: 0.000/3.000 , abscisa min/max: 190.0/310.0 nm;
velocidad de barrido: 60nm/min; modo: Absorbancia.



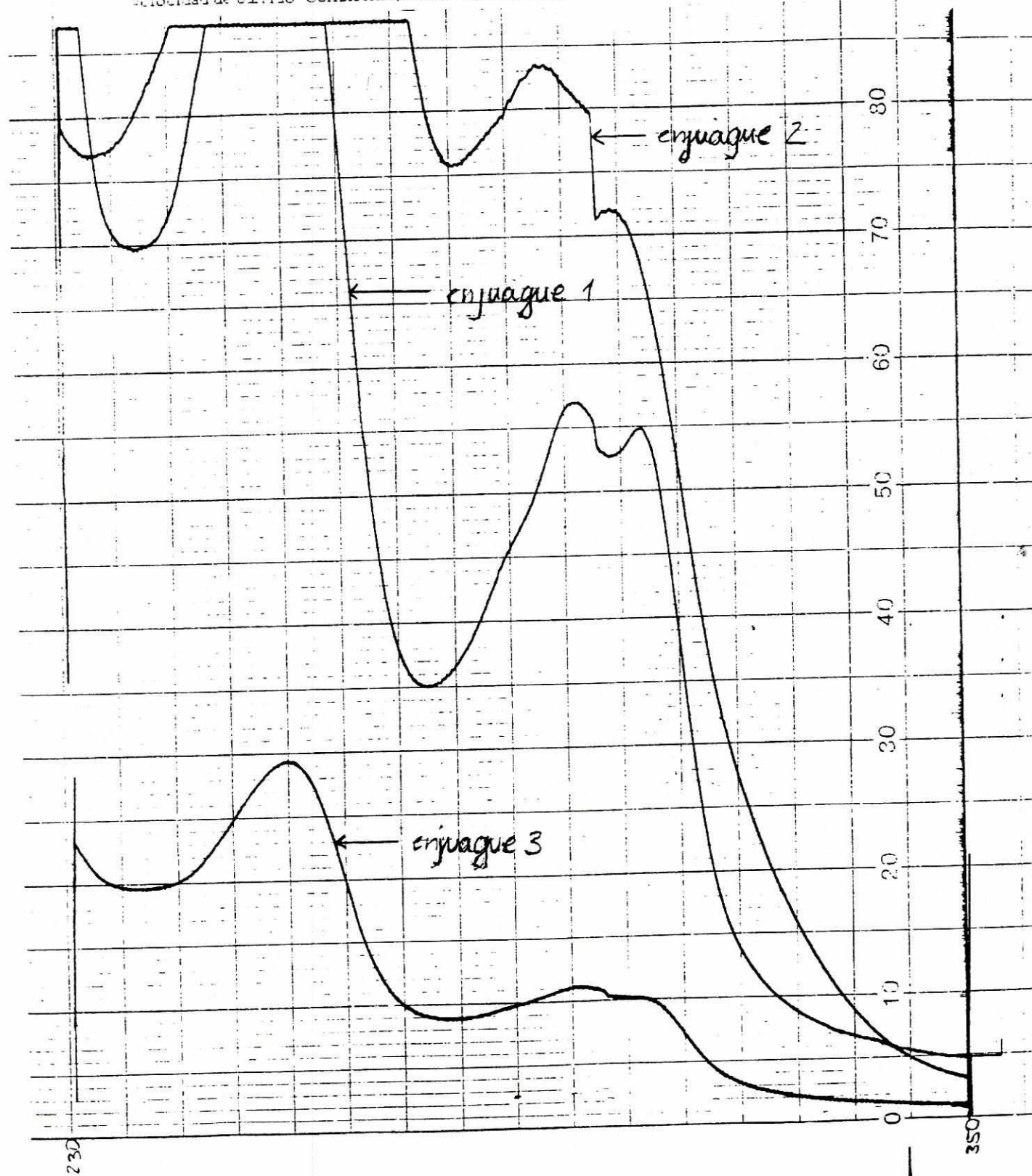
ANEXO C

ESPECTROS DE EQUIPO

Espectro B.55

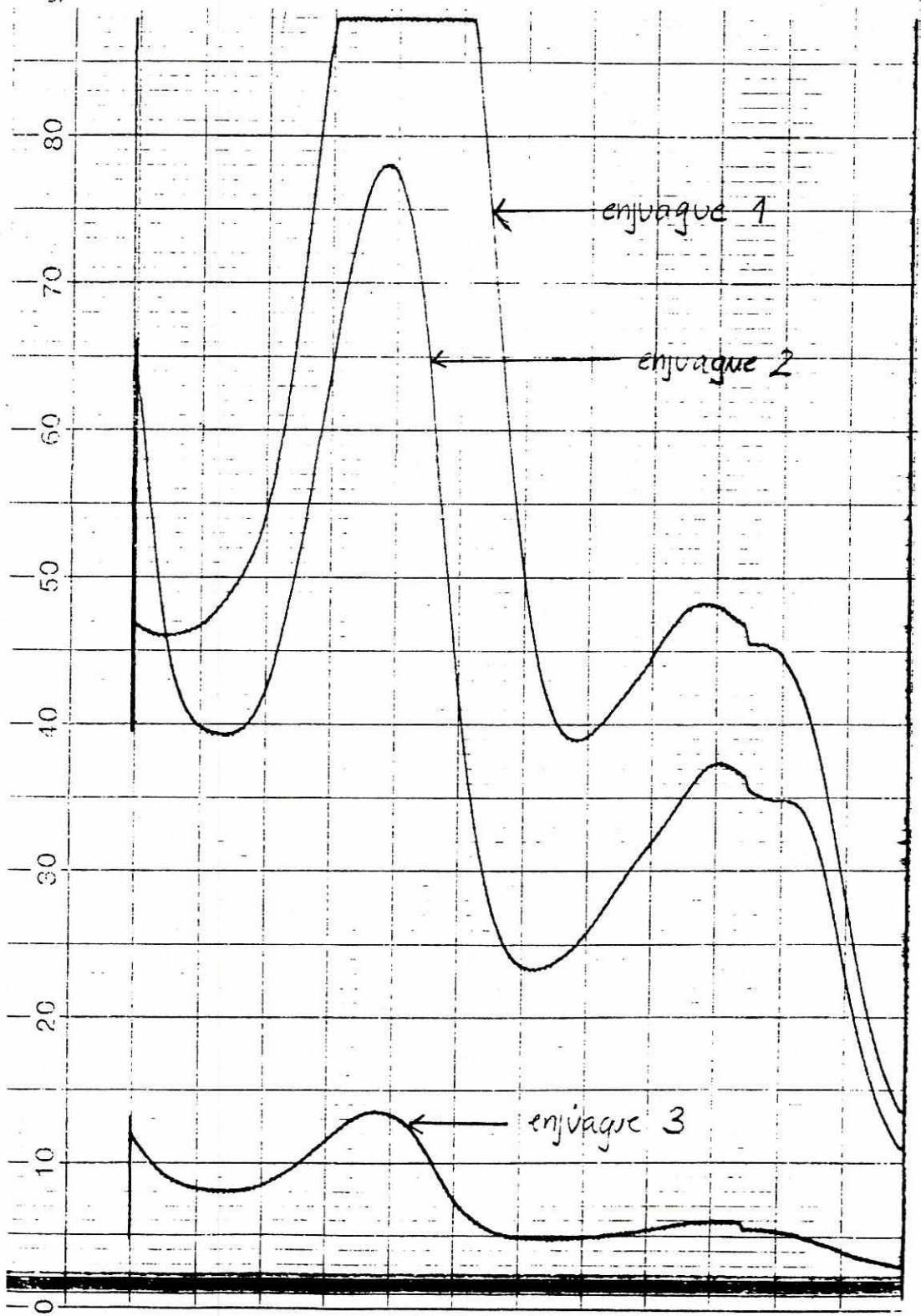
Equipo tableadora monopunzón con ciprofloxacina

ordenada min/max: 0.000/3.000 ; abscisa min/max: 230.0/350.0 nm.
velocidad de barrido: 60mm/min, modo: Absorbancia



Espectro B.56
Equipo Mezclador V-Blender con ciprofloxacina

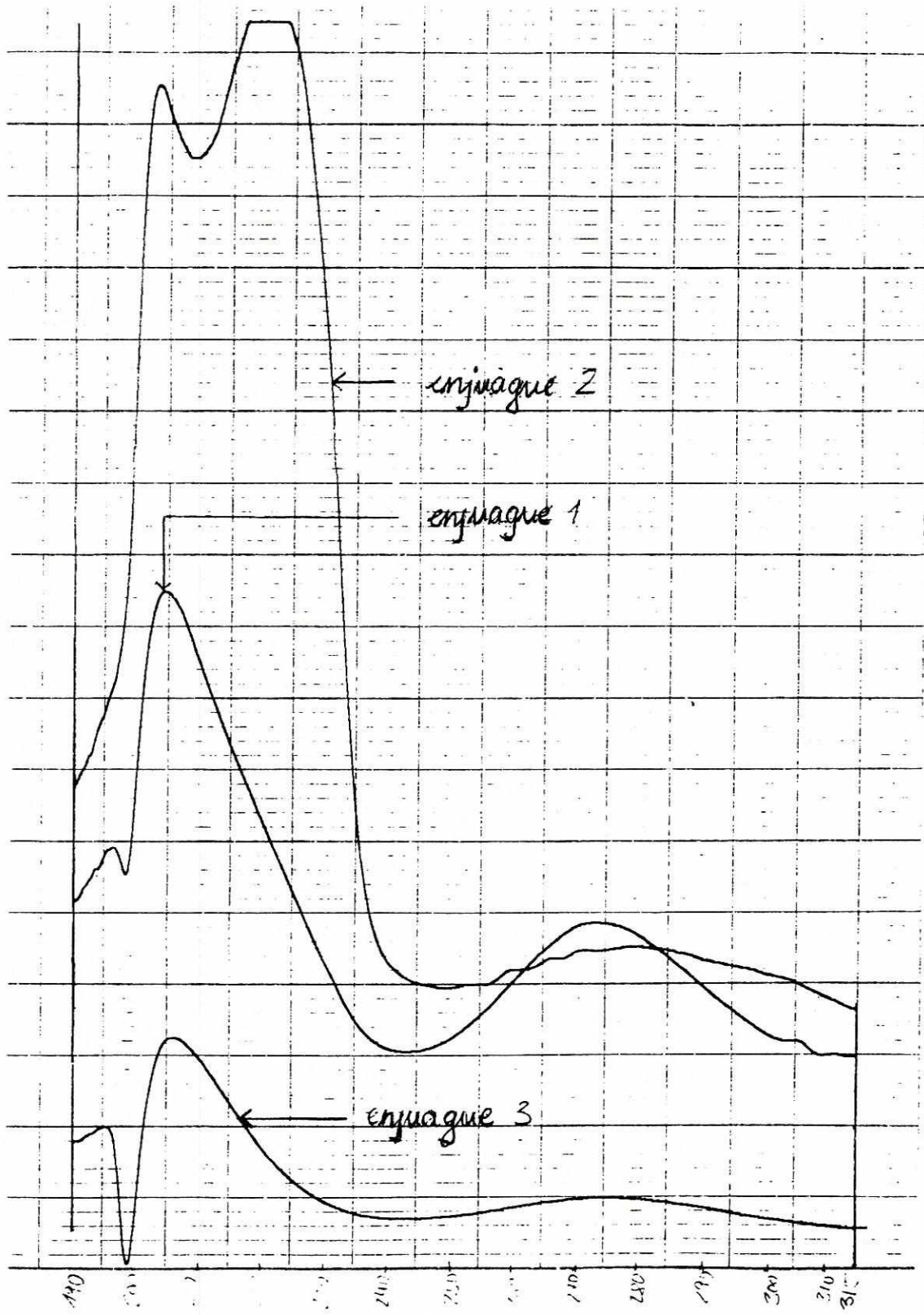
ordenada min/max: 0 000/ 3.000 ; abscisa min/max: 230 0/750 0 nm
velocidad de barrido: 60mm/min; modo: Absorbancia.



Espectro B.57

Equipo tableadora monopunzón con tinidazol

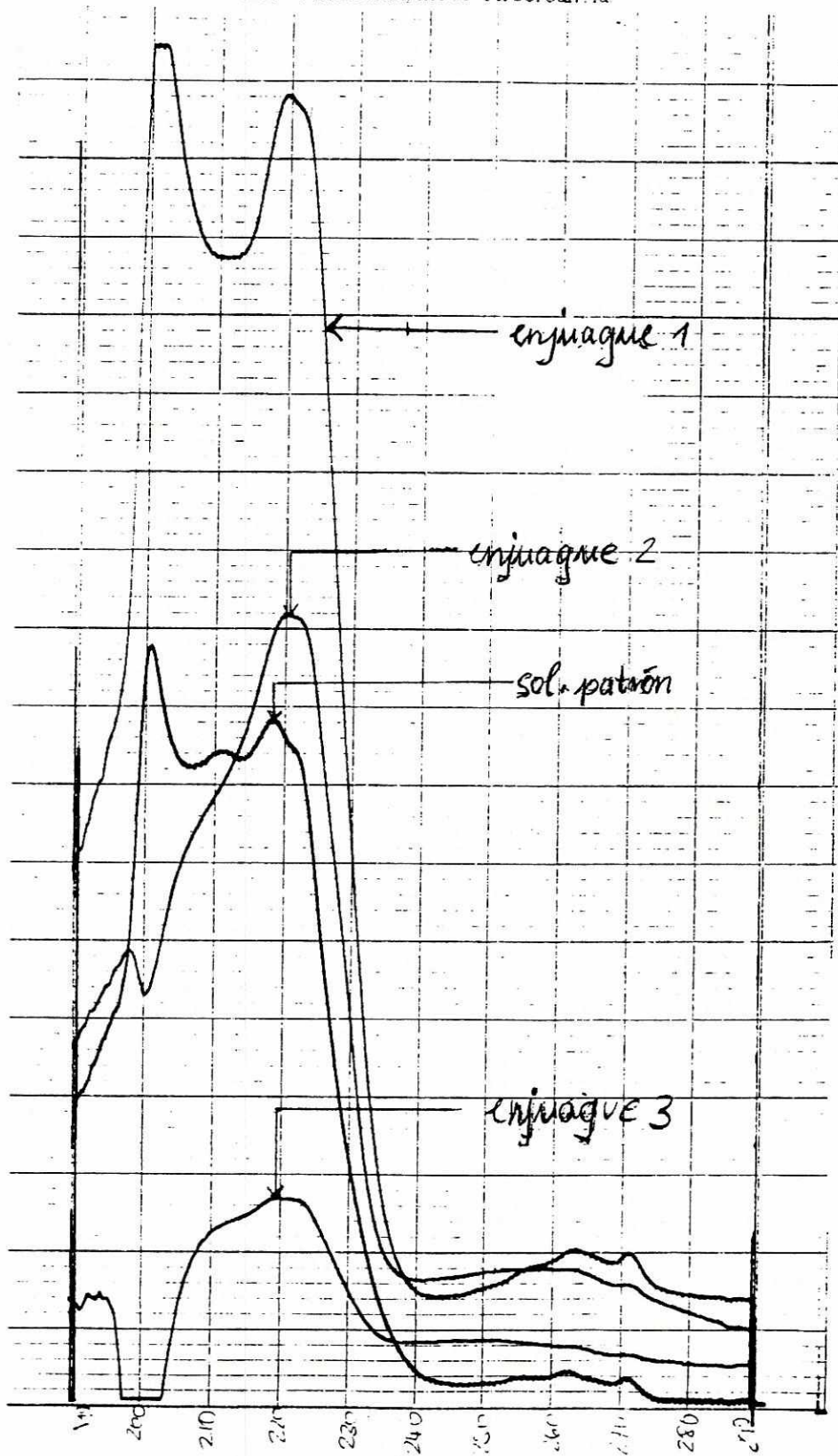
ordenada min/max: 0.000/3.000 ; abscisa min/max: 230.0/350.0 nm;
velocidad de barrido: 60nm/min, modo: Absorbancia.



Espectro B.58

Equipo tableadora monopunzón con ibuprofen

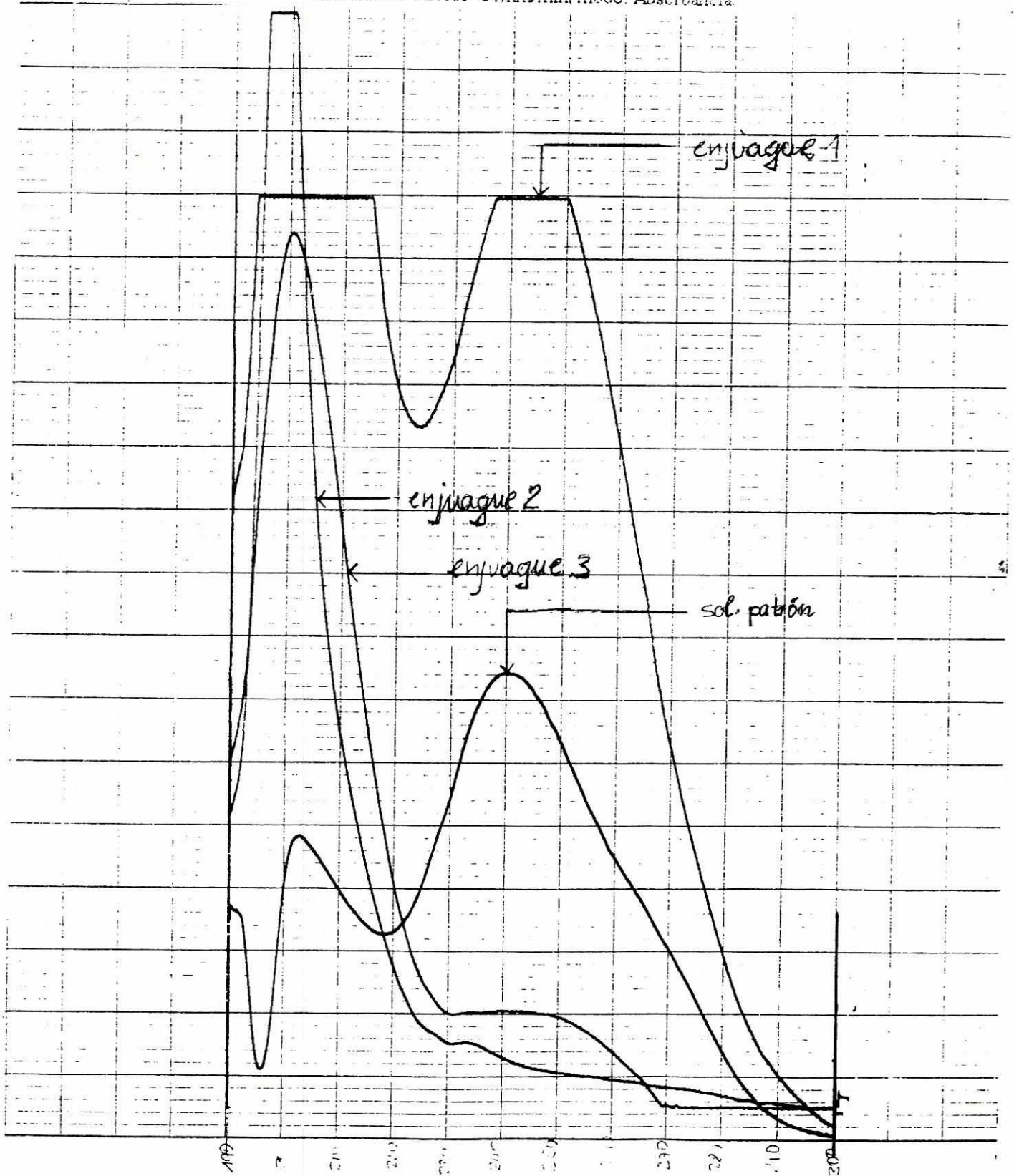
ordenada min/max.: 0.000/3.000, abscisa min/max.: 230.0/350.0 nm,
velocidad de barrido: 60nm/min; modo: Absorbancia



Espectro B.59

Equipo tableteadora monopunzón con dexametasona

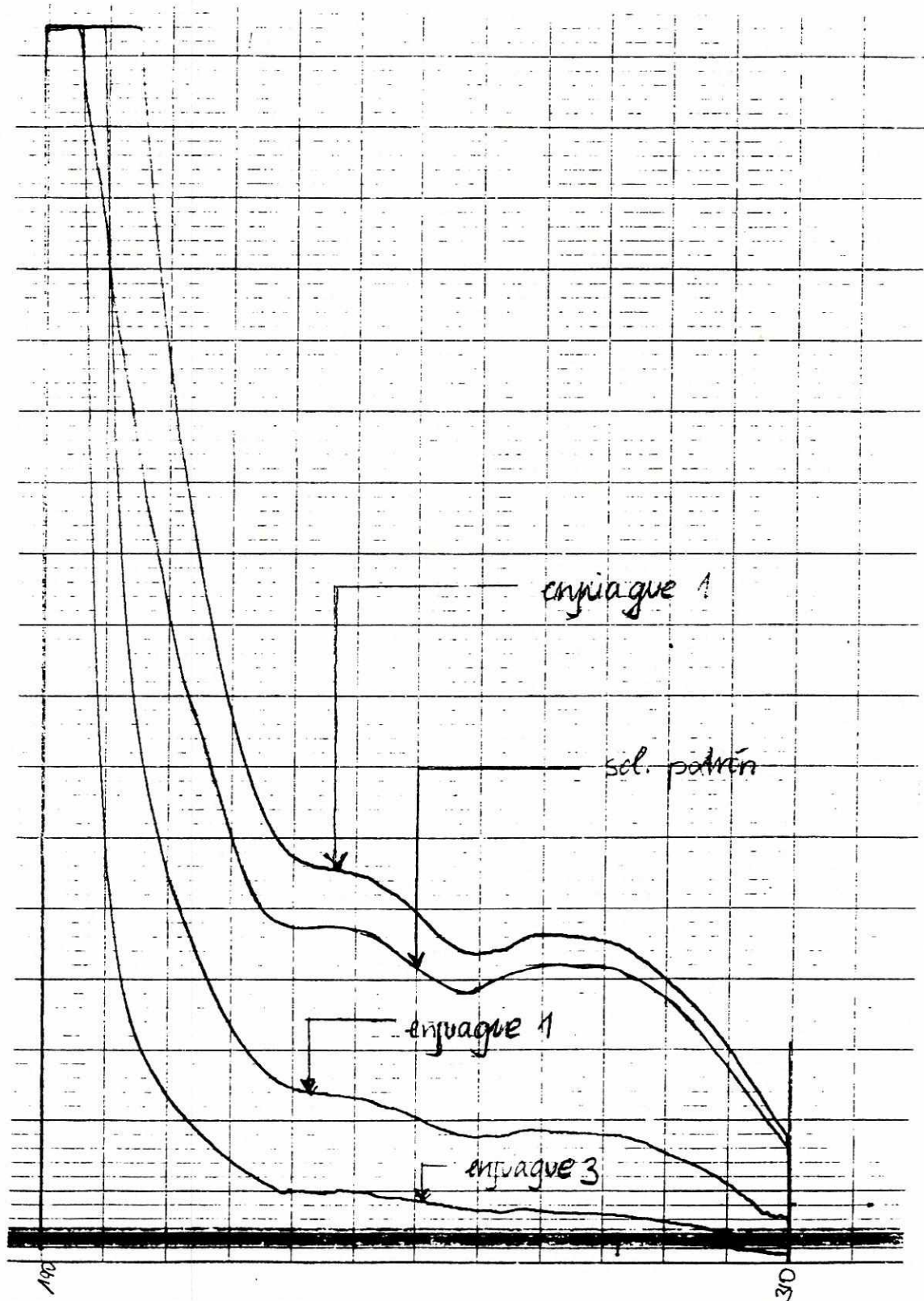
ordenada min/max: 0.000/ 3.000 ; abscisa min/max: 230.0/350.0 nm.
velocidad de barrido: 60mm/min; modo: Absorbancia.



Espectro B.60

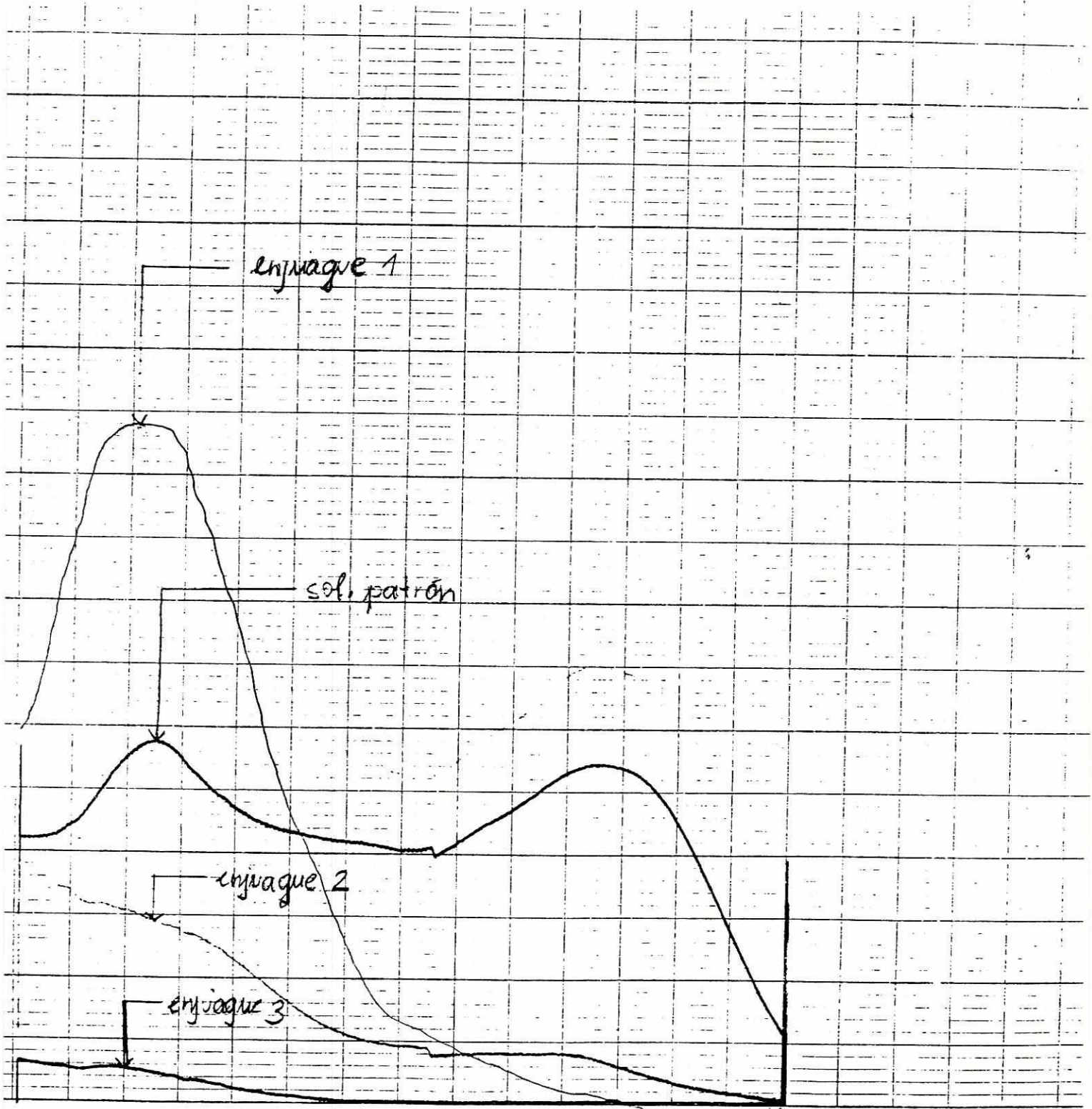
Equipo tableteadora monopunzón con loratadina

ordenada min/max: 0.000/3.000, abscisa min/max: 190.0/310.0 nm,
velocidad de barrido: 60nm/min, modo: Absorbancia.



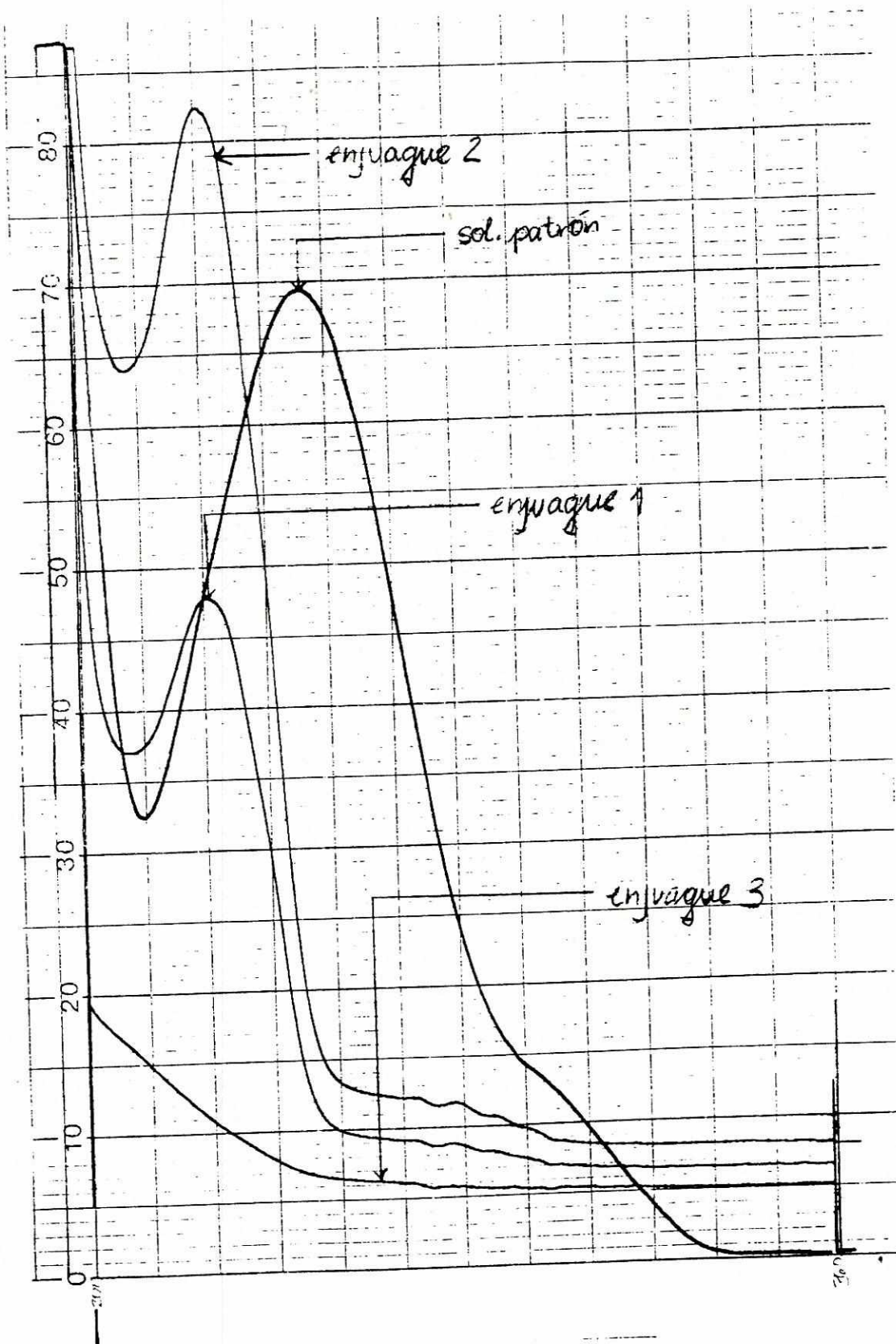
Espectro B.61
Equipo tableteadora rotativa con tetraciclina

ordenada min/max: 0.000/3.000 ; abscisa min/max : 230.0/350.0 nm;
velocidad de barrido: 60nm/min; modo: Absorbancia.



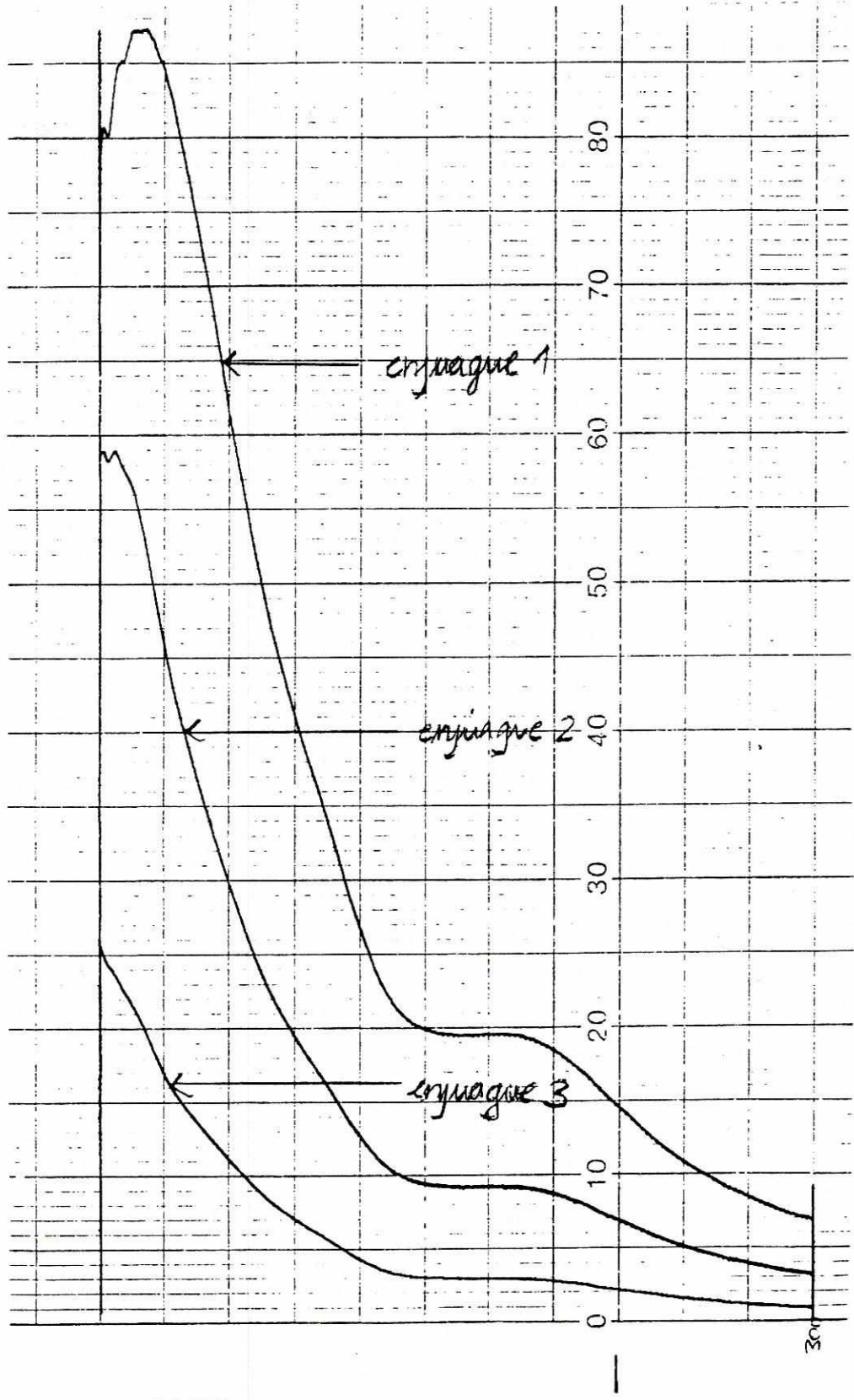
Espectro B.62
Equipo tableadora rotativa con acetaminofen

ordenada min/max: 0.000/3.000, abscisa min/max: 280.0/350.0 nm,
velocidad de barrido: 60mm/min; modo: Absorbancia.



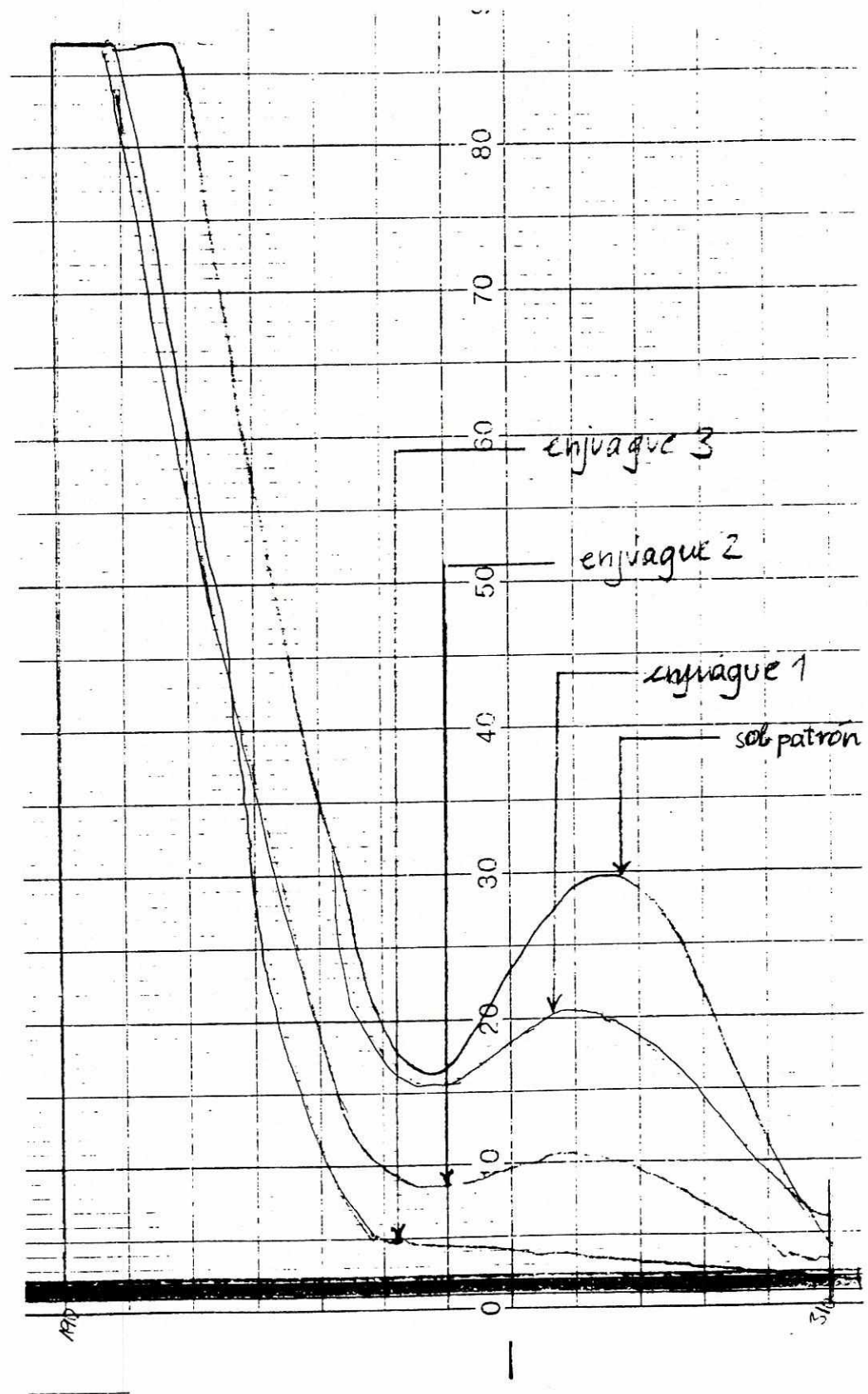
Espectro B.63
Bombos de recubrimiento con tinidazol

ordenada min/max: 0 000/ 3.000 ; abscisa min/max: 230.0/350.0 nm;
velocidad de barrido: 60mm/min, modo: Absorbancia.



Espectro B.64
Encapsuladora con diclofenaco sodico

ordenada min/max: 0.000/ 3.000 ; abscisa min/max: 190.0/310.0 nm;
velocidad de barrido: 60nm/min, modo: Absorbancia.



ANEXO D

ESPECTRO DE SOLUCION DETERGENTE

Espectro C.64

Solución Detergente

