



Author: Magdalena Hernández Figueroa  
 Advisor: Miriam Pabón  
 Manufacturing Engineering

## Abstract

La validación de los procesos de limpieza nos ayuda a demostrar que nuestros procedimientos de limpieza son adecuados para remover los residuos de ingrediente activo y evitar la proliferación de crecimiento microbiano, para asegurar que los equipos pueden utilizarse de forma segura para fabricar el próximo producto. Largo de campaña se define como la cantidad de lotes que se pueden realizar de forma consecutiva antes de realizar una limpieza completa del equipo. Para este proyecto se requería extender el largo de campaña para una tómbola de sellado y sus equipos auxiliares. Llevando acabo la corrida necesaria, se tomaron las muestras para determinar crecimiento microbiano y residuo de ingrediente activo. Los mismo dieron resultados satisfactorio cumpliendo con los criterios de aceptación predeterminados. El largo de campaña del equipo se logro extender en un 78% en cantidad de lotes.

## Introducción

El objetivo principal para la extensión de largo de campaña para el equipo tómbola de sellado, utilizado para la manufactura de productos para dosificación sólida es extender la campaña de 36 lotes o 19 días, a 65 lotes o 30 días, lo que ocurra primero. Al realizar esta ejecución se demostrará que el procedimiento de limpieza para el equipo es capaz de eliminar todo residuo de ingrediente activo y crecimiento microbiano del proceso a un nivel de aceptación pre-determinado, siguiendo los Estándares de Calidad de la compañía estudiada en el proyecto.

## Trasfondo

El principal objetivo de los procesos de limpieza en la industria farmacéutica es reducir la posibilidad de contaminación cruzada, asegurando que los posibles restos residuales en nuestros equipos de fabricación, estarán por debajo de un umbral de seguridad establecido.[1]  
 En las operaciones de limpieza, el resultado final depende de cuatro factores interrelacionados, agrupados en el Círculo de Sinner presentado en la Figura 1.  
 Los factores que debemos tener en cuenta al realizar la limpieza son cuatro:

1. Acción mecánica
2. Acción química
3. Tiempo
4. Temperatura

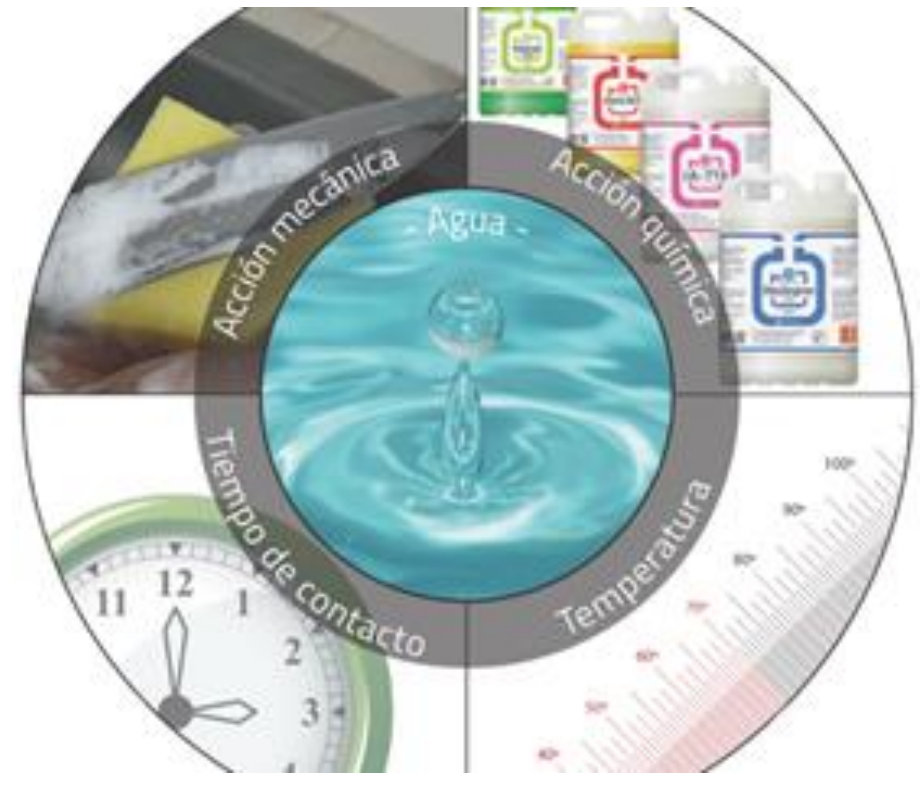


Figura 1: Círculo de Sinner [2]

## Problema

El extender el largo de campaña nos ayuda a poder:

- Reducir la cantidad de limpieza completa entre campañas (14 horas)
- Incrementar el porcentaje de absorción mensual
- Minimizar la utilización de agentes de limpieza
- Minimizar el tiempo de esperar para la próxima etapa de procesamiento del lote

## Metodología

Para la realización del Proyecto se necesitan una serie de acciones y/o tareas a ser completadas antes, durante y después de la corrida de validación. Estas acciones nos ayudan a poder tener control de la validación y poder ser eficaces en su ejecución. Para determinar la viabilidad de la extensión de campaña se requiere poder cumplir y establecer principalmente las estrategias de disposición de los lotes y como está impacta en la producción. Los pasos a seguir se ilustran en la Figura 2.



Figura 2: Tareas requeridas para la validación

La aplicación de sellado a la tableta es usualmente un sello que previene la penetración de humedad a la tableta comprimida. Este tipo de cobertura es sumamente importante ya que es la primera capa que tiene la tableta luego de pasar por compresión. Ver Figura 3.

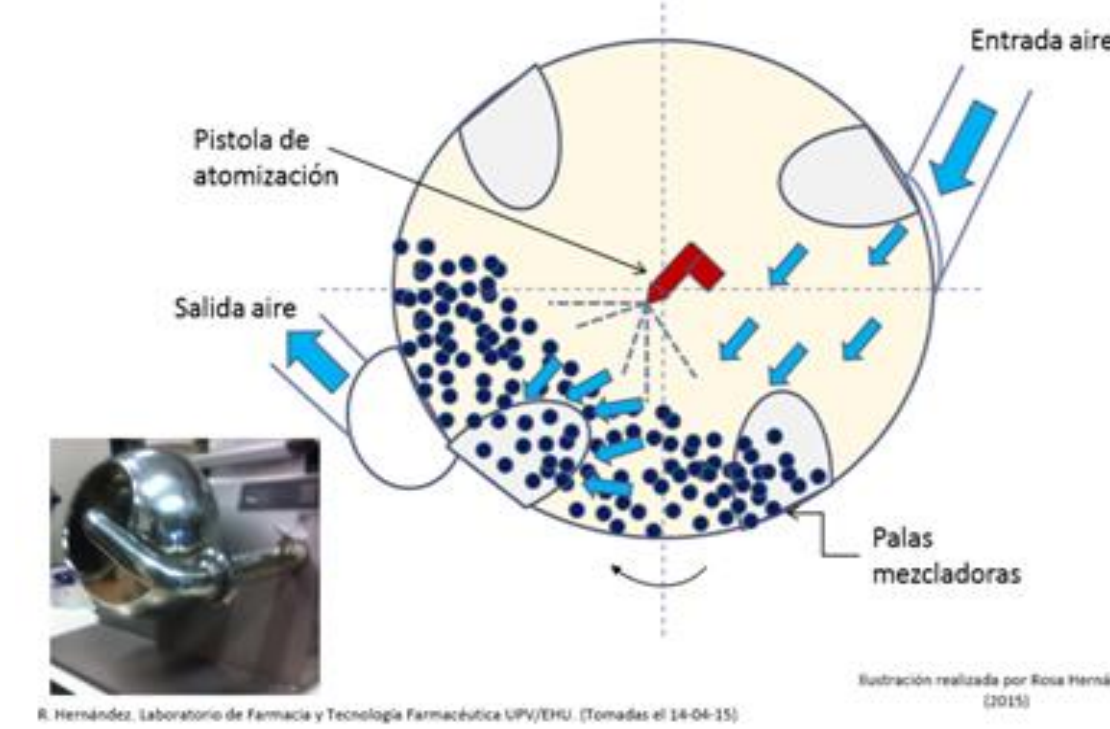


Figura 3: Lecho de tabletas

Los criterios de aceptación evaluados para la extensión de largo de campaña fueron:

1. Inspección visual- Durante la inspección visual se verifica lo siguiente:
  - El equipo esté libre de residuos de ingrediente activo y/o agente de limpieza
  - No haya acumulación, ni residuo de agua en la superficie del equipo
  - No haya presencia de material extraño en la superficie del equipo
2. Crecimiento Microbiano- Se debe cumplir con los siguientes requisitos:
  - No mas de 30cfu/cm<sup>2</sup>
  - No presencia de microorganismos objetables
3. Residuo de Ingrediente Activo- Se debe cumplir con el siguiente requisito:
  - No mas de 2.5µ/cm<sup>2</sup>

## Resultados y Discusión

Luego de haber realizado el muestreo, obtuvimos los resultados finales para determinar si la corrida es reproducible. Ver Tabla 1.

Tabla 1: Resultados obtenidos

Producto	Cantidad de lotes	Días de campaña
OTC 1	64	29

- No se generaron desviaciones ni incidentes durante la validación.
- Se cumplió con el criterio de aceptación en la prueba de crecimiento microbiano y recobro de ingrediente activo.

Las pruebas para Microbiología y Activo fueron tomadas utilizando los métodos por el Laboratorio de la compañía asignada. Los criterios de aceptación fueron robustos y se cumplieron a cabalidad.

- Se realizó la inspección visual, la cual fue aprobada con resultados satisfactorios. No se encontró residuo de ingrediente activo ni agua en la tómbola de sellado y la chorrera de descarga.
- Las pruebas de crecimiento microbiano cumplieron con el criterio de aceptación 30 cfu/25cm<sup>2</sup> en los puntos de muestreo de la tómbola de sellado y la chorrera de descarga provistos en la tabla 2.

Tabla 2: Resultados de Crecimiento Microbiano

Tómbola de sellado	
Punto de muestreo	Resultado obtenido
Superficie Interna	0 cfu/25cm <sup>2</sup>
Aspas (Baffles)	0 cfu/25cm <sup>2</sup>
Control Negativo	0 cfu/plate
Chorrera de descarga	
Superficie Interna	0 cfu/25cm <sup>2</sup>

- La prueba para determinar residuo de ingrediente activo cumplieron con el criterio de aceptación 2.5µ/cm<sup>2</sup> en los puntos de muestreo de la tómbola de sellado y la chorrera de descarga provistos en la tabla 3.

Tabla 3: Resultados Residuo de Ingrediente Activo

Tómbola de sellado	
Punto de muestreo	Resultado obtenido
Superficie Interna	< 0.4 µ/cm <sup>2</sup>
Aspas (Baffles)	< 0.4 µ/cm <sup>2</sup>
Blanco	< 0.4 µ/cm <sup>2</sup>
Chorrera de descarga	
Superficie Interna	< 0.4 µ/cm <sup>2</sup>

## Conclusión

- Obteniendo los resultados documentados en la Tabla 1, 2 y 3 podemos determinar que se puede extender el largo de campaña para la tómbola de sellado y la chorrera de descarga de 36 lotes y/o 19 días, a 64 lotes y/o 29 días.
- El procedimiento de limpieza es efectivo para evitar la proliferación de crecimiento microbiano y previene la contaminación cruzada de un lote a otro.
- Aumenta en un 78% la producción de lotes en el equipo antes de realizar una limpieza completa.
- Incrementar la absorción de 28 lotes adicionales a los que se realizaban anteriormente ayudando así a la próxima etapa de producción a evitar detener el proceso para suplir la necesidad de los equipos de revestimiento de tabletas.
- Reduce la cantidad de limpiezas completas en el equipo de 2 a 1 al mes. Esto mejorando en un 50% la eficiencia en el procesamiento en el cuarto de sellado.

## Trabajo Futuro

- Se recomienda asignar 3 operadores para minimizar el tiempo de limpieza en el equipo. Esto ayudará a reducir el tiempo de lavado de 14 horas a 9 horas. Por lo que se podrían producir más lotes mensuales.
- Incrementar el largo de campaña a 35 días. Esto ayudaría a poder tener la viabilidad de lavar a los 30 días o poder lavar la primera semana del próximo mes. Ayudando a poder tener más capacidad en el plan mensual de los lotes y la disponibilidad de más lotes para el área de revestimiento.

## Reconocimiento

Quiero dar las gracias a la Dra Miriam Pabón por ser una excelente mentora y guiarme en el desarrollo del proyecto. Agradezco a la Profesora Digna Delgado Lopez por su ayuda en la evaluación y corrección del artículo. Agradezco a la compañía que me brindó la oportunidad de trabajar este proyecto y poder desarrollar nuevas iniciativas con ellos. Por último, y no menos importante agradezco a mi familia por su apoyo incondicional durante estos dos años.

## Referencias

[1] Asesoría Industrial Farmacéutica, Puntos claves en la validación de limpieza, 2018. [Online]. Available: <https://www.fernandotazon.com.es/2018/11/01/puntos-clave-en-la-validacion-de-limpieza/>.  
 [2] IENSECO, "El círculo de Sinner y la relación de los cuatro factores del lavado. , 13 11 2016. [Online]. Available: <https://www.ienseco.com/single-post/2016/11/13/El-círculo-de-Sinner-y-la-relación-de-los-cuatro-factores-del-lavado>.  
 [3] Cerra H., Fernandez M., Horak C., Lagomarsino M., Torno G., Zarankin E., "Manual de Microbiología aplicada a las industrias farmacéuticas, cosmética y de producción médicos.," 2013. [Online]. Available: <http://www.aam.org.ar/descarga-archivos/manual-microbiologia-aplicada.pdf>