

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE SALUD

ESCUELA DE FARMACIA



TÍTULO DEL PROYECTO:

“Desarrollo y validación de un procedimiento (manual) de limpieza general de equipos de manufactura y llenado de la planta de laboratorios Zepol S. A. en el periodo comprendido entre julio-diciembre de 2022”

Nombre del estudiante:

Paola Priscilla Quirós Siles

Tutor profesional:

Ronald Martínez Dormond

Año 2022

**Modalidad de Internado en Farmacia Industrial para optar por el grado de
Licenciatura en Farmacia**

IV. Tabla de contenido

II. Agradecimientos	2
III. Dedicatoria	3
V. Lista de tablas	7
VI. Lista de figuras	8
CAPÍTULO I-INTRODUCCIÓN	9
1.1 Introducción	10
1.2 Justificación	11
1.3 Objetivos	13
1.3.1 Objetivo general	13
1.3.2 Objetivos específicos	14
CAPÍTULO II-MARCO REFERENCIAL	15
2. Marco referencial	16
2.1. Reglamentación	16
2.2. Gestión de riesgos	17
2.3 contaminación cruzada	20
2.3.1. contaminación química	21
2.3.3. contaminación biológica	21
2.4 Tipos de limpieza	21
2.4.1. limpieza manual	22
2.4.2. limpieza Automática	22
2.5. Mecanismos de limpieza	22
2.6.1. equipos dedicados a un producto	23
2.6.2. equipos no dedicados a un producto	24
2.7. agentes Químicos (Detergentes)	24

2.7.1. Detergentes Alcalinos.....	24
2.7.2. Detergentes Neutros.....	24
2.7.3. Detergentes Ácidos	24
2.7.4. Detergentes Tensoactivos.....	25
2.8. Validación en Procesos de limpieza	25
2.8.1. Sistema documental.....	25
2.8.2 Protocolo de Validación.....	26
2.8.3. Reporte de Validación	26
2.8.4. métodos de muestreo para la validación de la limpieza.....	26
2.8.5. Estudio de recuperación	27
2.8.6. Plan de muestreo	27
2.8.7. Seguimiento de un proceso validado.....	27
2.8.8. Análisis microbiológico.....	28
CAPÍTULO III-MARCO METODOLÓGICO.....	30
3. Metodología.....	31
CAPÍTULO IV-LOGROS Y RECOMENDACIONES.....	38
4.1. Logros del proceso	39
CAPÍTULO V-REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	59
5. Referencias bibliográficas.....	60
CAPÍTULO VI ANEXOS.....	67
6. Anexos	68

V. Lista de tablas

Tabla 1. Criterios de aceptación del análisis microbiológico	29
Tabla 2. Cronograma de actividades.....	31
Tabla 3. Clasificación de los equipos de producción	39
Tabla 4. Análisis de riesgos	40
Tabla 5. Resultados de las pruebas fisicoquímicas al día cero y siete.....	54
Tabla 6. Resultados de las pruebas visuales-odoríficas al día cero y siete	55
Tabla 7. Resultados de las pruebas microbiológicas al día cero y siete	56

VI. Lista de figuras

Figura 1. Gestión de riesgos	16
Figura 2. Clasificación riesgos según la severidad.....	16
Figura 3. Probabilidad de ocurrencia/probabilidad	17
Figura 4. Análisis de riesgos del proceso	40
Figura 5. Rango del número de prioridad del riesgo (NPR):S*O*C	18.
Figura 6. Tipos de limpieza de limpieza de equipos	21
Figura 7. Factores implicados en el proceso de limpieza	22
Figura 8. Diagrama de flujo Metodológico	32
Figura 9. Estructura organizativa y de gestión del presente proyecto	35
Figura 10. Factores externos condicionantes	36
Figura 11. Diagrama de flujo del procedimiento de limpieza	38
Figura 12. Fórmula, usos y contraindicaciones del Zepol Deportista®	49
Figura 13. Innovación en el procedimiento (manual) de limpieza general	50
Figura14. Boleta de identificación de equipo sucio	52

CAPÍTULO I-INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

La industria farmacéutica al elaborar productos destinados para tratar o curar la enfermedad e incluso mejorar la calidad de vida no puede permitirse el mínimo margen de error, ya que los medicamentos están destinados a promover la buena salud. Sin embargo, cuando los componentes residuales permanecen en el proceso de fabricación, el potencial de los efectos secundarios de los niveles tóxicos de contaminantes aumenta¹.

A raíz de lo mencionado cabe destacar que la limpieza es un paso fundamental y obligatorio de cualquier proceso farmacéutico. Por esto, cada industria debe optimizar, así como estandarizar sus procesos de limpieza en el ámbito de concepción y aplicación, tomando en cuenta que todo proceso de limpieza no controlado aumenta el precio de fabricación y disminuye la calidad y seguridad de sus productos.

Por lo tanto, para que las industrias logren alcanzar un nivel de calidad de los medicamentos se requiere garantizar que cada una de las etapas de producción se realice de forma adecuada y cumpliendo aquellos parámetros de calidad que se han establecido previamente. Con lo mencionado, cabe destacar que no se puede obviar que, para obtener medicamentos seguros y eficaces de forma continua, es necesario que su calidad sea constante².

Una vez mencionada la importancia de la calidad, se debe considerar que, dentro del concepto de garantía de la calidad, las normas internacionales de las buenas prácticas de manufactura son el ente que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada. Esto con la finalidad de disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica³.

Por consiguiente, se requiere validar la limpieza para conseguir pruebas documentadas que sirvan de respaldo y brinden la garantía de que se ha limpiado un equipo hasta obtener resultados aceptables y predeterminados establecidos en las buenas prácticas de manufactura. Lo anterior permite lograr el aseguramiento de la calidad, reducción de

costo, aumento de productividad, cumplimiento de regulaciones-normas y optimización del proceso.

1.2 Justificación

El presente proyecto de investigación consta de una revisión bibliográfica y de pruebas experimentales de laboratorio, tanto fisicoquímicas como microbiológicas, para evaluar la funcionalidad de proceso de limpieza de los equipos de manufactura-llenado de la planta de Laboratorios Zepol S. A., así como las pruebas de validación de este proceso.

Este proyecto de investigación surge de una necesidad identificada después de una auditoría interna que determinó ciertos incumplimientos de las buenas prácticas de manufactura que se relacionan con la parte de limpieza de equipos de manufactura-llenado de la planta de este laboratorio. Como esta es una empresa responsable y dispuesta a mejorar para continuar garantizando la seguridad, eficacia y calidad de sus productos se desarrolla y valida un procedimiento (manual) de limpieza general de estos equipos.

Para llevar a cabo este proyecto, se tiene inicialmente que determinar las características de riesgo en las limpiezas de los equipos de manufactura-llenado de la planta de Laboratorios S. A., a partir de la determinación del caso de mayor riesgo. Posteriormente, se opta por establecer una secuencia de pasos, es decir, el desarrollo del procedimiento (manual) para la limpieza general de los equipos según se requiera, así como los periodos en que pueden permanecer limpios y sucios.

Finalmente, se realiza una evaluación del funcionamiento del proceso de limpieza de los equipos empleando pruebas fisicoquímicas y microbiológicas; mediante la ejecución de las pruebas para validar este proceso. Esto, con la finalidad de garantizar que el proceso empleado es efectivo y que permite estandarizar el mantenimiento e higiene.

Cabe destacar que la limpieza de equipos es fundamental, ya que se corre el riesgo de una contaminación cruzada, la cual puede ocurrir cuando una materia prima, producto

intermedio o producto terminado se contamina con residuos de otra materia prima perteneciente a otro producto y, en general, todo aquello que pueda influir negativamente en la calidad, implicando un riesgo en la integridad del producto, así como en la seguridad, identidad, potencia, calidad o pureza⁴.

Lo mencionado puede generar un efecto no deseado en el paciente. Por esto, se requiere validar los procedimientos de limpieza a través de una determinación cuantitativa de trazas y pruebas microbiológicas, con la finalidad de cumplir con los estándares de limpieza establecidos en las buenas prácticas de manufactura⁵.

Por otra parte, además de la importancia de la limpieza adecuada de los equipos no se deben dejar de lado los tiempos de permanencia sucios y limpios de estos, ya que según lo que se manufacture puede que se genere un residuo sólido que implique mayor tiempo o gasto de insumos para su limpieza. Incluso puede que a pesar de haber sido limpiado el equipo pase un tiempo determinado sin uso y se llegue a contaminar de polvo o de residuos de otros productos⁶.

La presente investigación se efectúa en los Laboratorios Zepol S. A., en Curridabat, San José, una empresa orgullosamente costarricense con presencia en el ámbito centroamericano, Estados Unidos y el Caribe. Su misión es ver a la gente disfrutando la vida y su visión es ser una compañía rentable, innovadora, competitiva y atractiva (RICA).

Laboratorios Zepol S. A. cuenta con certificaciones Esencial Costa Rica, FDA, ISO 14001, Franklin Covey e ISO 9001:2008. Esta última es la que rige su trabajo en el manejo de Instructivos de trabajo, de manera que existen instrucciones escritas y completas que especifican formulaciones, equipos, documentación operativa y procedimientos que facilitan el trabajo de las áreas productivas.

Las validaciones, tanto del método analítico como de la limpieza forman un eslabón importante dentro de la gestión de calidad de una empresa farmacéutica. Por esta razón, Zepol S. A., al ser una compañía con gran trayectoria, no escatima gastos si de calidad se trata, ya

que ofrece productos con un alto estándar de calidad para llegar en el futuro a competir en mercados internacionales y mantenerse en el mercado nacional.

La finalidad de este proyecto es generar un procedimiento (manual) de limpieza general de equipos de manufactura-llenado que permita estandarizar, garantizar y optimizar el mantenimiento e higiene de los equipos. Además de esto, que logre cumplir con los estándares de limpieza estipulados en las buenas prácticas de manufactura y se logre cubrir esta necesidad.

Por otra parte, como beneficiarios de este proyecto se tiene a Laboratorios Zepol S. A., porque al desarrollar, validar e implementar el procedimiento (manual) de limpieza general de equipos se pueden mejorar o corregir todas aquellas no conformidades. Lo anterior con la finalidad de continuar garantizando la eficacia, seguridad y calidad de todos sus productos.

En segunda instancia se apoya al Departamento de Producción y Aseguramiento de la Calidad, porque al crear el procedimiento (manual) general de equipos se genera una limpieza óptima estandarizada y garantizada. A la vez, se colabora también con el Departamento de Servicios Técnicos, ya que se realiza el proceso de validación de este procedimiento (manual), lo que permite al departamento tener pruebas documentadas de que el proceso de limpieza general de equipos se validó. Finalmente, en tercera parte e indirectamente se está beneficiando al paciente, lo que genera total confianza y seguridad de que los productos que consumirán son eficaces, seguros y de calidad.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Desarrollar un procedimiento (manual) para la limpieza general de equipos de manufactura y llenado que posibilite el cumplimiento de los estándares de limpieza

establecidos en las normas internacionales de las buenas prácticas de manufactura en la planta de Laboratorios Zepol S. A., durante el segundo semestre del año 2022.

1.3.2 Objetivos específicos

1.3.2.1 Determinar las características de riesgo en la limpieza de los equipos de manufactura y llenado de la planta de Laboratorios Zepol S. A., a partir de la determinación del caso de mayor riesgo.

1.3.2.2 Establecer la secuencia de pasos para la limpieza de los equipos de la planta de manufactura y llenado de Laboratorios Zepol S. A., así como los periodos en que pueden permanecer limpios y sucios.

1.3.2.3 Evaluar la funcionalidad del proceso de limpieza de los equipos de la planta de Laboratorios Zepol S. A., mediante pruebas fisicoquímicas y microbiológicas, así como ejecutar las pruebas de validación de este proceso para garantizar y estandarizar el mantenimiento e higiene de estos.

CAPÍTULO II-MARCO REFERENCIAL

2. Marco referencial

2.1. Reglamentación

La validación de limpieza es un área que, aunque siempre ha sido de importancia, no apareció como motivo de una reglamentación específica hasta en 1993, cuando la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) publicó la primera *Guía de Inspecciones: Validación del proceso de limpieza*⁷. En la guía no se fijan métodos de limpieza para determinar si un proceso de limpieza se encuentra validado, sino que debido a la amplia variación en la industria farmacéutica de equipos usados y productos bajo las diferentes formas de dosificación sugiere que cada laboratorio establezca sus propios límites de trazas con base en su propia experiencia.

Como ya se ha mencionado, en la fabricación de productos farmacéuticos y sus ingredientes activos. Estos pueden contaminarse por otros productos y, peor todavía, cuando en muchos casos se usa el mismo equipo para la elaboración de diferentes productos subsecuentes, es esencial entonces no solo un buen procedimiento de limpieza, sino también una adecuada estrategia de validación de limpieza.

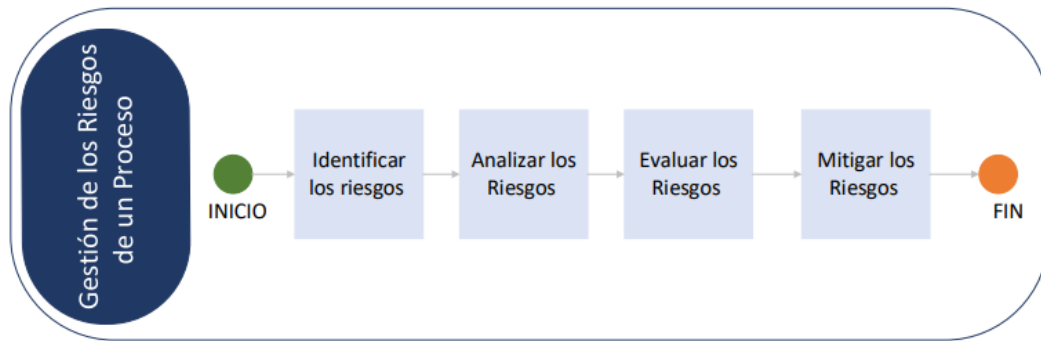
Cabe destacar que, se cuenta con estrategias para validar los procedimientos de limpieza que consisten en la medición de posibles contaminantes en productos, equipos y procesos, pero es muy difícil llevar a cabo la validación de limpieza para todos los elementos mencionados. La FDA por otra parte, sugiere establecer límites de limpieza que sean lógicos, prácticos, asequibles y verificables.

Como toda guía o proceso, se requiere de una actualización, por ende, la guía realizada por la FDA no es la excepción, ya que se actualizó en el año 2018, en donde se declaró que el objetivo de cualquier proceso de validación es demostrar con datos científicos que el sistema o proceso trabaja como se esperaba y que en condiciones normales produce un resultado que siempre cumple con las especificaciones predeterminadas⁸.

2.2. Gestión de riesgos

Dentro del sistema de gestión de riesgos de calidad de una empresa o industria farmacéutica, se encuentra la gestión de riesgos que es un proceso que se lleva a cabo para evaluar, controlar y revisar los riesgos que pueden impactar directamente la calidad de un medicamento.

Figura 1. Gestión de riesgos



Fuente: Elaboración propia, 2022.

Como se observa en la Figura 1 para gestionar un riesgo el primer paso es su identificación. Una vez identificado se procede a hacer un análisis de riesgo para determinar su importancia e incidencia con criterios como los que se establecen en la Figura 2, 3, 4 y 5. A través de estos criterios se clasifican los riesgos según su severidad, probabilidad de ocurrencia y facilidad de detección para, finalmente, así obtener un valor (NPR) que determina cuán importante o no es un riesgo para el proceso.

Figura 2. Clasificación de riesgos según la severidad

Valor	Producto / Cliente	Proceso	Sistema
1 Insignificante	No hay impacto en el producto o cliente/paciente	Poco efecto en el desempeño del producto	Riesgo menor en el desempeño del negocio.
2 Menor	Cliente/Paciente siente algo de insatisfacción, sin afectación a su salud.	No se afecta la calidad del producto, pero existen desviaciones de los procedimientos.	Riesgo de incumplimiento interno.
3 Moderado	La calidad del producto puede encontrarse potencialmente comprometida. Efecto reversible en la salud del paciente/cliente.	Interrupción es de menor importancia al proceso, una parte del lote puede ser devuelto para retrabajo.	Riesgo de incumplimiento con requerimientos internos asociados con estándares o regulaciones.
4 Crítico	Efecto de peligro potencial para el producto o el cliente paciente	Los resultados del proceso no cumplen con las especificaciones de los clientes, los resultados ameritan el producto no conforme.	Sistema de Calidad afectado: Riesgo de advertencia en requisitos legales
5 Catastrófico	Efecto peligroso para el producto o el cliente/paciente (salud/vida del paciente está comprometida)	Puede poner en peligro al operador del proceso. El incidente se considera como producto rechazado	Suspensión del permiso de funcionamiento y/o registro sanitario.

Fuente: Tomado de la referencia⁹.

Como se observa en la Figura 2, se clasifican los riesgos según su severidad asignándosele un valor numérico de uno a cinco. El cinco es el de mayor implicación en el producto, cliente, proceso y el sistema.

Figura 3. Probabilidad de ocurrencia/probabilidad

Valor	Definición-Ocurrencia interna en función del tiempo
1 Remoto	Ocurre una vez al año/ No hay registro de ocurrencia,
2 Baja	Ocurre 2 a 4 veces al año
3 Moderada	Ocurre 5 a 9 veces al año
4 Alta	Ocurre 10 a 12 veces al año
5 Muy Alta	Ocurre más de 12 veces al año.

Fuente: Tomado de la referencia⁹.

En la Figura 3, se tiene una clasificación según la ocurrencia o probabilidad en la que se puede darse un riesgo. Para esto, de igual forma, se le asigna un valor numérico de uno a cinco, cinco es el valor más alto con ocurrencia de 12 a más veces al año.

Figura 4. Controles de detectabilidad

Valor	Definición interna	Definición externa
1 (Muy Alto)	Las medidas de control existentes detectarán de forma segura la desviación de los parámetros de calidad en el producto en una etapa de proceso específica	Cliente final no detecta el defecto
2 (Alto)	Alta probabilidad de que el control de diseño detecte la desviación de los parámetros de calidad en el producto en una etapa de proceso específica	Baja probabilidad de que el cliente detecte el defecto
3 (Moderado)	Probabilidad moderada de que el control de diseño detecte la desviación de los parámetros de calidad en el producto en una etapa de proceso específica	Moderada probabilidad de que el cliente detecte el defecto
4 (Bajo)	Remota o muy baja probabilidad de que el control de diseño detecte la desviación de los parámetros de calidad en el producto en una etapa de proceso específica	Alta o muy alta probabilidad de que el cliente detecte el defecto.
5 (Escaso)	Las medidas de control existentes no detectarán del todo la desviación de los parámetros de calidad en el producto en una etapa de proceso específica	El cliente final ha notado el defecto

Fuente: Tomado de la referencia⁹.

En la Figura 4 que se observó, se clasifican los controles de detección de un riesgo enumerándose de uno a cinco, cinco es, a diferencia de las figuras anteriores, menos crítico o escaso. Esto permite brindarle un valor considerando tanto la parte interna (industria) como el cliente final.

Figura 5. Rango del número de prioridad del riesgo (NPR):S*O*C

Rango del Número de Prioridad del Riesgo (NPR)	Nivel de Riesgo
1-9	0/Despreciable
10-27	1/Bajo-Tolerable
28-59	2/ Moderado – No deseado
≥ 60	3/ Alto-Intolerable

Fuente: Tomado de la referencia⁹.

Finalmente, en la Figura 5 se cuenta con rangos establecidos según el número de prioridad del riesgo analizado. Para clasificar el nivel del riesgo se debe realizar una operación matemática multiplicando el valor obtenido en la severidad, ocurrencia y el control de detectabilidad. Una vez obtenido el valor de la multiplicación se debe colocar en alguno de los rangos establecidos y así obtener el nivel del riesgo.

Después del análisis se debe determinar si los mecanismos establecidos para el control de riesgos cumplen con el umbral establecido por la empresa y las normas que apliquen. Una vez aceptado el control de riesgo, es fundamental monitorearlo constantemente como parte del proceso de aseguramiento de la calidad. De esta manera, se cumple un ciclo que permite una gestión adecuada de riesgos.

2.3 Contaminación cruzada

La contaminación cruzada es un riesgo siempre presente en la industria farmacéutica. esta se define como aquella contaminación en la que se encuentran residuos por encima de los límites especificados en el producto final. Esta contaminación se genera por residuos que pueden ser de otros productos (excipientes o principios activos), así como por agentes que se utilizan en la limpieza de los equipos e incluso el polvo¹⁰.

De acuerdo con lo mencionado, por el grado de riesgo que puede implicar una contaminación cruzada en la salud, es vital para la industria farmacéutica contar con un procedimiento (manual) de limpieza general que sea validado para dar garantía a los productos por fabricar. Cabe destacar que se cuenta con distintos contaminantes que pueden aparecer en los espacios de manufactura de la industria farmacéutica. Estos se dividen en tres grandes tipos de contaminación:

- Contaminación química
- Contaminación física
- Contaminación biológica¹¹.

2.3.1. Contaminación química

Esta contaminación ocurre por el contacto con gases, vapores y moléculas de aire, lo que incluye la humedad. Es decir, sustancias químicas que se encuentran en el ambiente y que influyen negativamente en el organismo. Un ejemplo de esta contaminación puede ocurrir cuando un producto se almacena en un contenedor en el que se había almacenado otro producto, lo que permite que la composición química del producto anterior se adhiera al producto nuevo, esto genera impurezas y contaminación¹².

2.3.2. Contaminación física

La contaminación física corresponde al tipo de contaminación que ocurre por desprendimiento de partículas o trozos de materiales que usualmente no se encontrarían en un producto. Este tipo de contaminación puede provocar enfermedades o daño al consumidor. Es importante destacar que dentro de la contaminación física se incluye la contaminación radiactiva que aparece generalmente en especias y plantas aromáticas que puede producir diferentes tipos de patologías e incluso la muerte¹³.

2.3.3. Contaminación biológica

Esta contaminación es la que se da particularmente si una bacteria o microorganismo se desarrolla y afecta al ser humano, así como el entorno, amenazando su salud. Un ejemplo de esto es cuando los contenedores o equipos no se han limpiado o secado correctamente, lo que genera un entorno de proliferación de microorganismos, lo cual claramente puede afectar y contaminar al producto entre sí¹⁴.

2.4 Tipos de limpieza

En la industria farmacéutica se utilizan diversos tipos de limpieza, cada uno cuenta con ventajas y desventajas, los cuales se pueden clasificar según la limpieza si es automática

o manual. La tendencia en la industria es la de reducir al mínimo la intervención humana en el proceso de limpieza, con el objetivo de eliminar el posible error humano y aumentar la reproducibilidad de la limpieza¹⁵.

Figura 6. Tipos de limpieza de equipos



Fuente: Elaboración propia, 2022.

2.4.1. Limpieza manual

Corresponde a la aplicación de una acción mecánica por parte de un operario sobre una superficie, equipo o material, se utilizan herramientas y agentes de limpieza. Esta limpieza depende de la responsabilidad de los operarios, es por esto por lo que se debe capacitar y brindar un reentrenamiento riguroso y constante a los operarios con el propósito de llevar a cabo una limpieza correcta¹⁶.

2.4.2. Limpieza automática

La limpieza automática es todo aquel procedimiento de limpieza que no requiere la intervención humana a excepción de la puesta en marcha del ciclo, de la carga de un equipo de autolavado o de la toma de muestras de control¹⁷.

2.5. Mecanismos de limpieza

En las operaciones de limpieza, el resultado depende de cuatro factores que se interrelacionan¹⁸. Estos factores que se deben tener en cuenta al realizar la limpieza se muestran en la Figura 7:

Figura 7. Factores implicados en el proceso de limpieza



Fuente: Elaboración propia, 2022.

2.6. Clasificación de equipos

2.6.1. Equipos dedicados a un producto

Son instalaciones especializadas en la fabricación de un solo medicamento o tipo de medicamento (mismas concentraciones, mismo principio activo y de la misma familia terapéutica). Este tipo de instalaciones se requiere cuando los principios activos son tóxicos o alérgicos que tienen límites de aceptación muy bajos y exigen condiciones de limpieza muy estrictas¹⁹.

2.6.2. Equipos no dedicados a un producto

Los equipos no dedicados a un producto o también llamados polivalentes son de uso general para la manufactura y llenado de varios productos. Además, suelen ser los más usados en las industrias por motivo de ahorro de espacio en las instalaciones. A causa de los múltiples productos manufacturados y llenados implica el uso de procesos de limpieza y sanitización eficientes para evitar el riesgo de contaminación cruzada¹⁹.

2.7. Agentes químicos (detergentes)

El detergente es todo producto diseñado para remover y eliminar la suciedad de una superficie, lo cual se logra gracias a su propiedad de ser tenso activo o surfactante. Es decir, que reducen la tensión superficial entre dos fases (superficie y la suciedad), lo que facilita la remoción. Existen varios tipos de detergentes según su composición²⁰:

2.7.1. Detergentes alcalinos

Estos detergentes se utilizan para eliminar la suciedad orgánica como las grasas. Eliminan, de manera efectiva, la suciedad de suelos, paredes, techos, equipos y utensilios²¹.

2.7.2. Detergentes neutros

Los detergentes neutros son los que se utilizan de manera general, para la limpieza de superficies no muy sucias, como azulejos o superficies que no se ensucian con facilidad. Estos son los que se utilizan para las manos²¹.

2.7.3. Detergentes ácidos

Actúan eliminando las incrustaciones calcáreas y si se utilizan junto con detergentes alcalinos, favorecen la eliminación de malos olores, así como microorganismos y suelen ser muy corrosivos²².

2.7.4. Detergentes tensoactivos

Son aquellos productos que presentan propiedades de detergentes, pero también bactericidas y se caracterizan por presentar baja toxicidad. Se emplean para separar la suciedad de cualquier superficie²³.

Puesto que en el mercado existe una gran cantidad de detergentes, su elección depende de varios factores y circunstancias, entre ellas:

- Tipo de suciedad resultante de las diferentes operaciones de elaboración de los productos
- Tipo de material con el que está construido el equipo, utensilio o superficie
- Si entran o no en contacto con las manos
- Si se utiliza lavado manual o automático²⁴.

2.8. Validación en procesos de limpieza

En la validación de un proceso de limpieza se cuenta con los siguientes elementos:

2.8.1. Sistema documental

El proceso de limpieza debe ser suficiente robusto para lograr un alto grado de fiabilidad de la reducción de residuos a un nivel aceptable. Cuando los resultados son aceptables se desarrolla un protocolo de validación y se realiza el número requerido de ciclos (usualmente **tres consecutivos**). Cuando se cumplen estos ciclos, el reporte de validación se aprueba y el proceso de limpieza se considera validado²⁵.

2.8.2 Protocolo de validación

Corresponde a un conjunto de instrucciones que describen detalles de un estudio integral planificado para investigar el funcionamiento uniforme de un nuevo proceso, sistema o equipo. Se describen detalladamente los procedimientos, se fijan los parámetros que habrán de medirse, se describe cómo se analizan los resultados y facilitan los criterios de aceptación para extraer conclusiones²⁶.

2.8.3. Reporte de validación

A diferencia del protocolo de validación, el reporte reúne todos los datos o resultados, así como las conclusiones y toda desviación del protocolo deben anotarse y explicarse en el resumen del reporte. El reporte de validación debe aprobarse y firmarse por el comité de validación, que se encuentra conformado por operaciones y dirección técnica o de aseguramiento de la calidad ²⁷.

2.8.4. Métodos de muestreo para la validación de la limpieza

Existen dos métodos para muestreo implicados en la validación de limpieza:

2.8.4.1. Muestreo por hisopado

Es un método directo, se usa comúnmente para muestrear la superficie de áreas con un área medida o partes completas de equipos. El muestreo por enjuague, que es un método indirecto permite la toma de muestras de una gran superficie, de zonas que son inaccesibles o que no pueden desmontarse rutinariamente y proporciona una visión general y puede ser útil para verificar los residuos de los agentes de limpieza como los detergentes²⁸.

2.8.4.2. Muestreo microbiológico de superficie

Los análisis microbiológicos constituyen uno de los métodos de evaluación de la calidad microbiana de los alimentos o productos de grado farmacéutico y de la higiene de los utensilios, equipos y superficies que intervienen en el proceso de elaboración²⁹. Tradicionalmente, las técnicas de control de superficies se agrupan según el método de muestreo, para esta ocasión se utilizó el método de impresión por contacto, de manera que se hace contactar la superficie por estudiar, de forma directa, con el medio de cultivo y requiere de una incubación por cinco días para efectuar los recuentos y obtener posteriormente los resultados.

2.8.5. Estudio de recuperación

El estudio de recuperación se lleva a cabo en la técnica de muestreo del hisopado. Este permite demostrar que el método seleccionado para el muestreo es capaz de recuperar la sustancia estudiada (residuo) a partir de una superficie limpia y que el método analítico que se utiliza para el análisis de muestra es capaz de identificar la sustancia estudiada, además, es preciso y fiable³⁰.

2.8.6. Plan de muestreo

El plan de muestreo tiene como finalidad detallar los distintos pasos necesarios para la validación de la limpieza con éxito. Muestrear con el hisopo es la etapa más crítica en la preparación de las muestras para validación de limpieza por los siguientes motivos:

- El proceso generalmente tiene varias etapas manuales.
- Es subjetivo y puede variar entre operarios.
- El movimiento físico del hisopo sobre la superficie debe estandarizarse para asegurar repetitividad del método³¹.

2.8.7. Seguimiento de un proceso validado

2.8.7.1. Tiempo de permanencia limpio

Este es el tiempo que el equipo puede estar almacenado limpio antes de comenzar la manufactura o llenado. Para la validación hay que considerar si el equipo se almacena cubierto o no cubierto. Además, es recomendable considerar en cuáles condiciones de temperatura y humedad se almacena, en esta validación se toman muestras microbiológicas. Si el tiempo validado se excede se tiene que volver a lavar antes de usar el equipo³².

2.8.7.2. Tiempo de permanencia sucio

Este es el tiempo en que el equipo puede estar sucio después de terminar la manufactura o llenado, en esta validación se toman al menos muestras microbiológicas según aplique. Si el tiempo validado se excede, después de la limpieza se tienen que tomar muestras para confirmar que el tiempo excedido no impactó el equipo en la remoción de residuos³².

2.8.8. Análisis microbiológico

El análisis microbiológico forma parte fundamental en el desarrollo de una validación de limpieza, ya que por medio de un recuento microbiano se puede conocer la calidad microbiológica de las zonas o equipos de producción. Esto permite evaluar el cumplimiento de las especificaciones estipuladas por los entes regulatorios.

Los microorganismos de interés para la industria farmacéutica incluyen bacterias, hongos filamentosos y levaduras. Todos están caracterizados por tener un alto impacto en la industria farmacéutica debido a que se encuentran distribuidos ampliamente en la naturaleza poseen alta capacidad de adaptación al medio, son capaces de permanecer viables en ambientes desfavorables para después reproducirse rápidamente³³.

Tabla 1. Criterios de aceptación del análisis microbiológico

Microorganismos	Criterio de aceptación
Bacterias, Hongos y Levaduras	<100 UFC/placa

Fuente: Tomada de la referencia³⁴.

CAPÍTULO III-MARCO METODOLÓGICO

3. Metodología

El presente proyecto de investigación se realiza mediante un estudio puro aplicado, los resultados de este tipo de investigación pretenden resolver un problema a corto plazo³⁵. Cabe destacar que se tiene como objetivo desarrollar y validar un procedimiento (manual) de limpieza general de equipos de manufactura y llenado durante el periodo de julio-diciembre de 2022.

Con respecto a lo mencionado, se definieron los lineamientos que se deben seguir para realizar el manejo de riesgos que se plantearon para contribuir con la búsqueda de herramientas que permitan facilitar la evaluación del riesgo. Este procedimiento permite detectar y prevenir estos riesgos asociados, tanto a productos como a procesos que pueden implicar un riesgo en la salud del cliente.

Se empleó el método deductivo. Parreño³⁵ lo define como un método que permite a partir de hechos generales ir a los hechos particulares, es decir, este método va desde lo conocido a lo particular que se desconoce. Este método se empleó en la realización del protocolo de validación, en donde se documentan las pruebas y se evidencian todos los resultados de las muestras tomadas de trazas de alcohol y de superficies que se tomaron durante varias semanas separadas en dos etapas (tiempo cero y al tiempo siete).

Asimismo, la presente investigación emplea la técnica conjunta que Otero³⁶ define como un continuo en donde se mezclan los enfoques cuantitativo y cualitativo, centrándose más en uno de estos o dándoles el mismo *peso*. Cabe destacar que también se le suele llamar investigación mixta que permite en un mismo estudio metodología cualitativa y cuantitativa, con la finalidad de que exista mejor comprensión en el objeto de estudio.

Primero, para la parte cualitativa se empleó una investigación bibliográfica exhaustiva. Se consultaron fuentes confiables como Scielo, Elsevier, así como tesis de varias universidades para mejorar la comprensión de la investigación. De seguido, para la parte cuantitativa, se llevaron a cabo las tomas de muestras de trazas de alcohol y de superficies

para enviarlas a control de calidad de Laboratorios Zepol S. A. y verificar la presencia de residuos o trazas de alcohol, así como contabilizar las colonias de microorganismos formadas.

Por otra parte, al emplear el estudio prospectivo se registran los hechos según su ocurrencia. Es decir, va hacia el futuro como las observaciones y resultados de muestras empleadas. De esta manera, toda investigación diseñada antes de que ocurra el fenómeno u objeto de estudio está al estudio de sucesos que están por suceder como calcular la incidencia y riesgos³⁷.

En vista de lo mencionado, se emplea un estudio transversal, el cual corresponde a aquel en el que se recolectan datos en un solo momento, en un tiempo único. Su propósito se centra en describir variables y analizar su comportamiento en un momento dado³⁸.

Lo mencionado hace referencia a que se realizan diferentes pruebas que pueden afectar la integridad del equipo como el tiempo de permanencia sucio, tiempo de permanencia limpio y el uso de detergente en una solución distinta. Esto con la finalidad de responder a variables fuera de especificación y llegar a solventarlo en un menor tiempo.

Como parte del internado realizado, el tutor inicialmente nombró las funciones o perfiles que competen como interna universitaria por realizar durante el periodo julio-diciembre de año 2022 en Laboratorios Zepol S. A. Primero, al ser asignada en el Departamento de Servicios Técnicos, se brindó apoyo en las validaciones de procesos, equipos e instalaciones que correspondieron llevar a cabo, esto implica desde los protocolos, ejecución y hasta el reporte correspondiente.

Asimismo, una de las funciones es realizar especificaciones técnicas de corrugados, envases y cajitas para los productos, en ellas se especifican dimensiones, aspectos físicos, material de fabricación, entre otras. Además, se trabajó como apoyo a otras áreas como el Departamento de Investigación y Desarrollo, al cual se le colabora con la formulación de

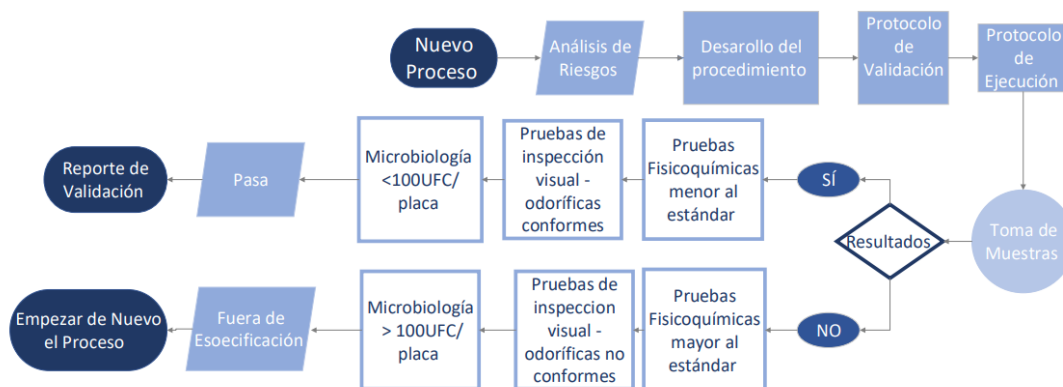
muestras, así como envasar cada una, pero también se califican características fisicoquímicas como viscosidad, olor y color para mejorar.

El presente trabajo de investigación se realiza mediante un estudio teórico-práctico, el cual pretende resolver un problema a corto plazo. Es necesario destacar que se tiene como objetivo desarrollar y validar un procedimiento (manual) de limpieza general que cumpla con los estándares de limpieza establecidos en las normas internacionales de las buenas prácticas de manufactura.

Para llevar a cabo el objetivo mencionado, se plantean las normas o lineamientos por seguir para realizarlo, empleando inicialmente herramientas como un diagrama de flujo que permitió plasmar el paso a paso del proceso de limpieza realizado actualmente en los equipos de Laboratorios Zepol S. A. y así facilitar un paso posterior que corresponde a la evaluación de riesgo.

Por consiguiente, en la Figura 8 se muestra el diagrama de flujo mencionado, en donde aparece el paso a paso para cumplir los objetivos del presente informe.

Figura 8. Diagrama de flujo metodológico



Fuente: Elaboración propia, 2022.

Una vez realizada la herramienta que se mencionó, se puede iniciar con el análisis de riesgo comprendido como una evaluación de riesgos que pueden estar implicados en el

desarrollo, implementación y puesta en práctica del procedimiento (manual) por realizar. Por lo tanto, su finalidad es reconocer y evitar los posibles riesgos implicados en los procesos de limpieza que implican riesgos para los productos y en el paciente.

Posteriormente, se plantea la secuencia de pasos para el procedimiento (manual) de limpieza, para esto, se implementaron ciertas innovaciones sugeridas con la colaboración de gerencia de producción. Además de esto, la mayoría de estas innovaciones fueron retadas por medio de pruebas fisicoquímicas, microbiológicas y de validación.

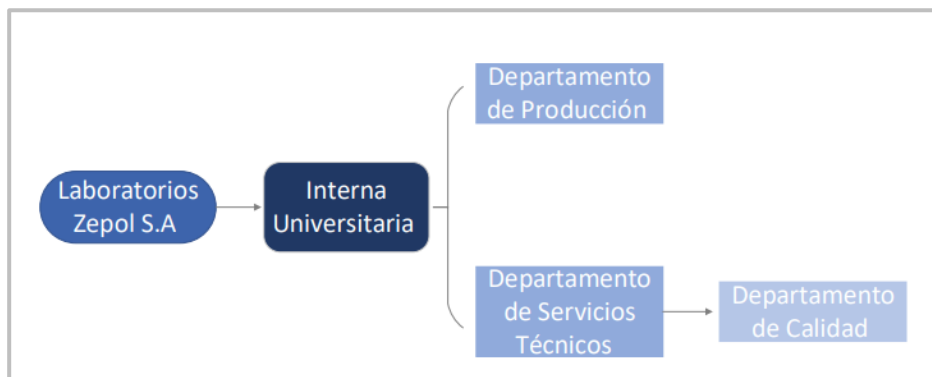
Finalmente, dando continuación a lo anterior, se procede con el proceso de validación iniciando con el protocolo de validación y, posteriormente, con la ejecución de las pruebas mencionadas. Estas pruebas se realizaron en dos tiempos: tiempo 0 y tiempo 7, es decir, al tiempo 0 se ejecutaron tres pruebas fisicoquímicas, tres pruebas microbiológicas y tres pruebas de inspección visual-odorífica en tolva, planchas y boquillas tanto para tiempo 0 como para tiempo 7.

Como parte del desarrollo del presente informe, se determinaron y estipularon los plazos de actividades para el desarrollo del proyecto durante el periodo del internado. Estos plazos junto con las actividades se muestran en la Tabla 2 que se presenta a continuación.

Tabla 2. Cronograma de actividades

Actividad del proyecto*	MESES	JULIO				AGOSTO				SEPTIEMBRE				OCTUBRE				NOVIEMBRE				DICIEMBRE			
	SEMANAS	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Cronograma de actividades																									
Bitácora de actividades																									
Portada y objetivos																									
Introducción y justificación																									

Figura 9. Estructura organizativa y de gestión del presente proyecto



Fuente: Elaboración propia, 2022.

A la vez, la estructura organizativa y de gestión del proyecto se presenta en la Figura 9, en donde se observa a Laboratorios Zepol S. A. que es la industria farmacéutica en donde y para quien se realiza el presente trabajo de investigación. Continuando con la estructura, la primera parte involucrada es el Departamento de Producción, pues es al que se dirige el procedimiento (manual) para solventar una necesidad.

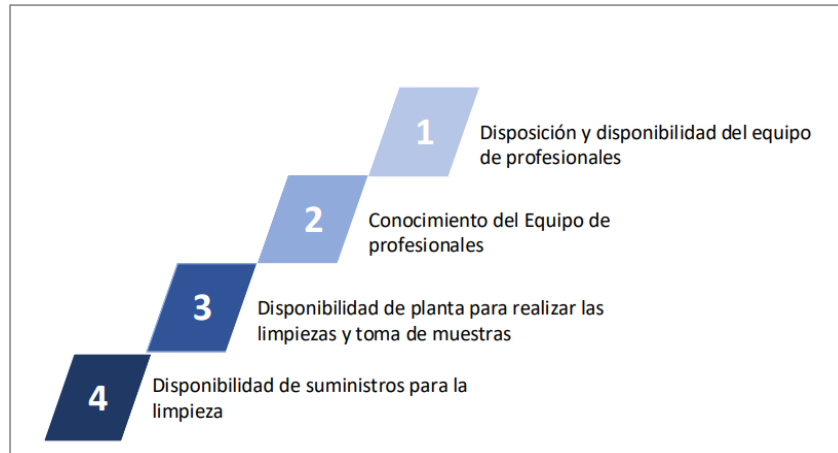
Asimismo, por medio del Departamento de Servicios Técnicos se logra todo el proceso de validación de este procedimiento (manual) de limpieza general de equipos. Para finalizar se involucra el Departamento de Control de Calidad, el cual colaboró y brindó el análisis de resultados de cada una de las pruebas realizadas, tanto químicas como microbiológicas para finalizar el proceso de validación.

Finalmente, en la Figura 10 se presentan los factores externos condicionantes para este proyecto. Cabe destacar que este informe se trabajó en una planta de producción cuya demanda comercial y de innovación es sumamente alta. Por lo tanto, en ocasiones, utilizar el equipo requerido o encontrar el personal con el conocimiento técnico puede ser un impedimento.

Para solucionar este aspecto se trabaja con una alta comunicación, tanto a lo interno del equipo de servicios técnicos como con los demás departamentos. Es muy importante resaltar la coordinación con el plan de producción y el Departamento de Compras

para garantizar la disponibilidad de planta de producción y los suministros de limpieza necesarios.

Figura 10. Factores externos condicionantes



Fuente: Elaboración propia, 2022.

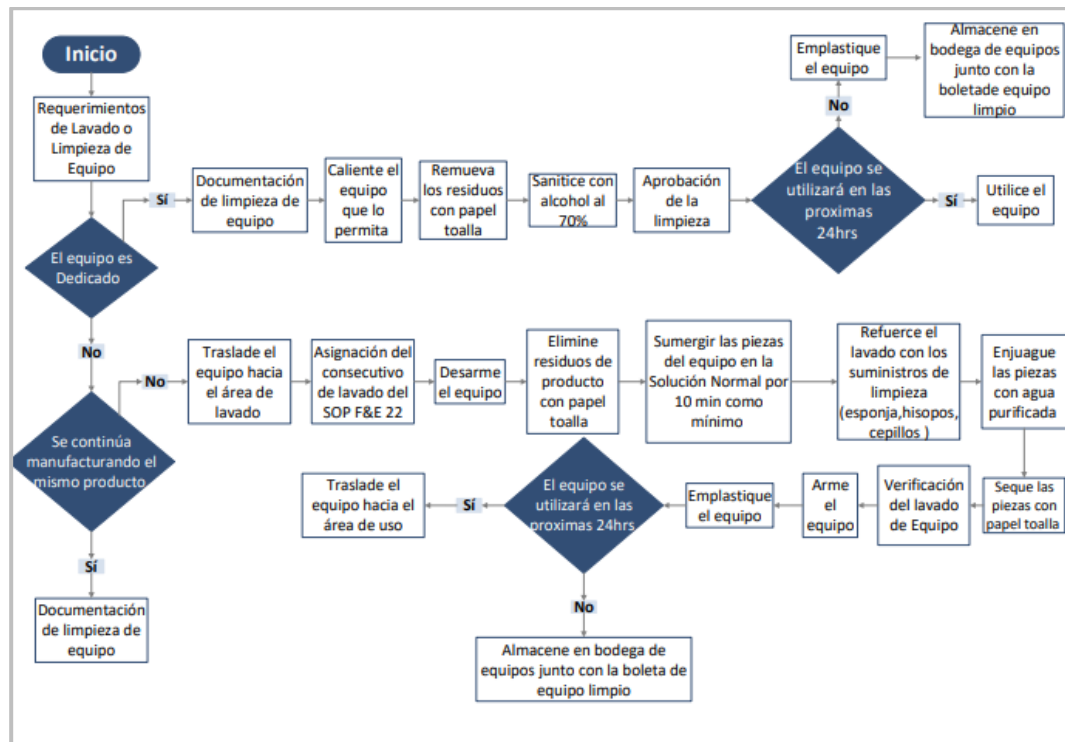
CAPÍTULO IV-LOGROS Y RECOMENDACIONES

4.1. Logros del proceso

El presente apartado tiene como finalidad responder a cada uno de los objetivos específicos que se plantearon al inicio del presente informe. Para esto, fue imprescindible la recolección de datos, tanto por el método cuantitativo como el cualitativo, mediante la toma de muestras e investigación bibliográfica respectivamente.

El primer objetivo específico es determinar las características de riesgo en la limpieza de los equipos de manufactura y llenado de la planta de Laboratorios Zepol S. A., a partir de la determinación del caso de mayor riesgo. Para responder a lo mencionado antes de realizar el análisis de riesgo se desarrolla una herramienta (ver Figura 11) que permite mostrar, de manera generalizada, cómo es el procedimiento de limpieza para analizar posteriormente y observar aquellos posibles riesgos que pueden estar implicados en el proceso.

Figura 11. Diagrama de flujo del procedimiento de limpieza



Fuente: Tomada de la referencia³⁹.

La Figura 11 permite observar el paso a paso de un proceso de limpieza por medio de una clasificación de equipos en dos líneas: dedicados y no dedicados. Lo anterior da la

posibilidad de estandarizar el procedimiento y detectar aquellos posibles riesgos implicados en este.

Cabe destacar que una línea de producción dedicada es aquella en la cual se manufacturará o llenará exclusivamente un mismo producto. Es decir, no puede utilizarse para ningún otro fin. En contraposición, la línea de producción no dedicada puede utilizarse para la manufactura o llenado de varios productos⁴⁰.

De acuerdo con el criterio experto del personal del Departamento de Producción y Servicios Técnicos se clasificaron las líneas de Laboratorios Zepol S. A. en los dos tipos de líneas mencionados, tal cual se observa en la Tabla 3.

Tabla 3. Clasificación de los equipos de producción

	Área
Línea Dedicada	Manzatin (Sala 303-304)
	Zepol Clásico (Sala 111 – 112)
	Zepol Resfrío en Latitas (Sala 102-104)
Línea No Dedicada	Zepol Infantil (Sala 106-107)
	Crema (Sala 113-400)
	Cosméticos (Sala 601)

Fuente: Tomada de la referencia⁴¹.

A la vez, en el diagrama de flujo (ver Figura 11) se estableció la condición de si un equipo se utilizará o no en las próximas 24 horas. Esto se debe a que si el equipo no se utiliza en las próximas 24 horas requiere un tratamiento especial para evitar su exposición a agentes contaminantes, tanto físicos como microbiológicos.

Para concluir con el diagrama de flujo del proceso de limpieza, se puede afirmar que se convirtió en el principal insumo para proseguir con el análisis de riesgo, ya que es una guía que sirve para evaluar los posibles riesgos en el proceso.

Posteriormente, el análisis de riesgos es un método analítico que se basa en las probabilidades de ocurrencia y controles actuales combinadas con criterios de severidad de este brindándole una numeración denominada número de prioridad de riesgo (NPR), el cual es el resultado de la multiplicación severidad, probabilidad de ocurrencia y controles (detección). Este valor define los criterios para la detección de un plan de acción contra los riesgos⁴².

Esta herramienta se construyó con base en los parámetros establecidos en el SOP-CAL-11. Este consiste en una matriz (ver Tabla 4), en la cual se evalúan los siguientes aspectos:

- Riesgo detectado
- Impacto
- Severidad
- Ocurrencia
- Controles actuales
- NPR

Tabla 4. Análisis de riesgos del proceso

ANÁLISIS DE RIESGOS DEL PROCESO

Riesgo/ oportunidades	Impacto	Severidad	Probabilidad/ocurrencia	Controles actuales	Controles/ Detectabilidad	NPR= S*P*C	Categoría del riesgo	Plan de acción	CAPA asociada
----------------------------------	----------------	------------------	--------------------------------	---------------------------	--------------------------------------	-----------------------	-----------------------------	-----------------------	----------------------

Riesgo de que no se cumpla con lo que indica el SOP F&E22	Contaminación física y microbiológica de los equipos, productos y afectación en la salud	4	1	1	El personal está capacitado en el procedimiento y el lavado/limpieza se verifica por calidad	4	Despreciable	N/A	N/A
Riesgo de no hacer una limpieza a de equipo cuando se realiza cambio de lote del mismo producto	Contaminación física y microbiológica de los equipos, productos y afectación en la salud	3	1	2	Se cuenta con un procedimiento SOP F&E 22 y también se realiza una verificación en el instructivo del lote	6	Despreciable	N/A	N/A
Riesgo de no hacer un lavado de equipo cuando se realiza cambio de lote de diferentes	Contaminación física y microbiológica de los equipos, productos y afectación en la salud	3	1	2	Se cuenta con un procedimiento estándar operativo SOP F&E 22 y también se verifica en el instructivo del lote	6	Despreciable	N/A	N/A

e product o									
Riesgo de no registrar o asignar el consecutivo de limpieza a de un equipo	Se pierde trazabilidad y se puede utilizar un equipo que no esté limpio	3	2	2	Se cuenta con doble verificación por parte del supervisor de producción	12	Bajo-tolerable	N/A	N/A
Riesgo de registrar o asignar el consecutivo de limpieza, pero no se limpia el equipo	Se pierde trazabilidad y se puede utilizar un equipo que no esté limpio	4	1	1	Se cuenta con un formulario en donde se requiere de la firma del inspector de calidad	4	Despreciable	N/A	N/A

Riesgo de no saber u omitir que un equipo es dedicado o no dedicado	Contaminación cruzada	4	2	3	Los fabricantes están capacitados y de momento solo tres procesos son dedicados	24	Moderado-no deseado	Desarrollo, validación e implementación del manual de limpieza general de equipos	N/A
Riesgo de que no se desarme una pieza que haya que desarmar	Contaminación cruzada microbiológica y física	2	1	2	La actividad de desarme la hace solo el técnico	4	Despreciable	N/A	N/A
Riesgo de que no retire el exceso de producto adecuadamente	Contaminación física, cruzada y microbiológica	4	2	2	Se cuenta con una verificación por parte de calidad	16	Bajo-tolerable	N/A	N/A

Riesgo de usar suministros para lavado /limpieza no autorizados	Contaminación física, cruzada, microbiológica	4	1	1	Se hace una revisión y el visto bueno lo hace gerencia en caso de utilizar otros suministros	4	Despreciable	N/A	N/A
Riesgo que no se haga la dilución adecuada del desengrasante	Lavado ineficiente, contaminación cruzada, física y microbiológica	3	2	2	Se utiliza un equipo para preparar esta disolución	12	Bajo-tolerable	N/A	N/A
Riesgo de que no se usen suministros para reforzar el lavado/limpieza de equipos	Contaminación física, microbiológica y cruzada	3	1	2	El personal se encuentra capacitado y los suministros en cuentan presupuestados por la Gerencia	6	Despreciable	N/A	N/A

Riesgo de generación de partículas por suministros y materiales de limpieza	Contaminación física del producto	3	2	2	Los materiales de los equipos son de acero inoxidable y los suministros que se utilizan no desprenden partículas	12	Bajo-tolerable	N/A	N/A
Riesgo de que no se haga el enjuague para remover el desengrasante	Contaminación, física, microbiológica y cruzada con el producto	4	2	2	Se cuenta con una verificación por parte de calidad	16	Bajo-tolerable	N/A	N/A
Riesgo de que queden residuos de agua en las piezas	Crecimiento microbiológico	3	2	1	Se cuenta con un proceso de secado con toalla y, posteriormente, la sanitización con alcohol al 70 %	6	Despreciable	N/A	N/A
Riesgo de que el alcohol no esté en la proporc	Desperdicio de suministros y sanitización ineficiente	3	2	2	El personal de dispensado se encuentra capacitado	12	Bajo-tolerable	N/A	N/A

ión correcta									
Riesgo de que no se haga la verifica ción de limpiez a	Contaminación cruzada	3	2	2	Se realiza una verificación por parte de calidad	12	Bajo- tolerable	N/A	N/A
Riesgo de no armar equipo de forma correcta	Contaminación cruzada	3	1	1	El desarme lo realiza solo una persona capacitada que es el técnico	3	Despreci able	N/A	N/A
Riesgo de contami nación del equipo por no emplast icar	Desperdicio de suministros por tener que lavar otra vez y el equipo se puede contaminar de partículas no viables (polvo)	3	2	2	Se realiza una verificación por parte de calidad	12	Bajo- tolerable	N/A	N/A

Riesgo de que no se respete el tiempo de permanencia del equipo limpio	Contaminación física y microbiológica	3	2	2	Se cuenta con una boleta de equipos y utensilios que especifica la fecha de la última limpieza realizada	12	Bajo-tolerable	N/A	N/A
Riesgo de que no se respete el tiempo de permanencia del equipo sucio	Contaminación física, microbiológica	3	2	3	Se cuenta con un procedimiento SOP F&E 22 en donde se especifica el tiempo de permanencia de equipo sucio.	18	Bajo-tolerable	N/A	N/A
Riesgo de contaminación durante el traslado	Desperdicio de recursos al tener que limpiar de nuevo	3	1	2	Se cuenta con una verificación por parte de calidad	6	Despreciable	N/A	N/A

Riesgo de que no se identifi que el equipo con la boleta de identifi cación de equipos o utensili os	No saber en qué condición está el equipo, además del desperdicio de suministros	2	3	2	Se cuenta con una verificación por parte de calidad	12	Bajo-tolerable	N/A	N/A
--	---	---	---	---	---	----	----------------	-----	-----

Fuente: Tomada del SOP-CAL-11.

Los riesgos se categorizan a partir del valor NPR, derivado de la Tabla 3 se puede identificar el de mayor valor es el riesgo de no saber u omitir que un equipo se dedica o no categorizándose como moderado-no deseado. Por lo tanto, como plan de acción para minimizar este riesgo, se plantea implementar un procedimiento (manual) de limpieza general de equipos que documente los procedimientos de la empresa cuando un equipo es dedicado o no.

Por esto, para escoger el producto de mayor riesgo (el cual se utiliza para la validación del manual) se puso como primer requisito que fuera de una línea de producción no dedicada. Finalmente, se determinó al Zepol Deportista® como el producto de mayor riesgo entre toda la operación de la planta (ver Figura 12), el cual efectivamente se produce en una línea no dedicada.

Entre otras razones se eligió el producto mencionado como el caso de mayor riesgo, puesto que en su fórmula contiene salicilato de metilo y este es el responsable de las contraindicaciones que presenta el producto. Según Montalvo⁴³, el salicilato de metilo es un éster de ácido salicílico que se prepara a partir de la esterificación de ácido salicílico-metanol

con poca solubilidad en agua, fuerte olor y que, además de esto, los salicilatos se incluyen dentro del grupo de medicamentos conocidos como AINE.

Figura 12. Fórmula, usos y contraindicaciones del Zepol Deportista®



Fuente: Tomada de la referencia⁴⁴.

Asimismo, se sabe que los salicilatos ejercen su acción por una inhibición de la enzima ciclooxigenasa tanto COX-1 como COX-2. De esta manera, la inhibición de la COX-2 es la que en parte causa la acción antiinflamatoria, analgésica y antipirética de los AINE, sin embargo, aquellos que simultáneamente inhiben a la COX-1 tienen la capacidad de causar hemorragias gástricas, en especial el ácido acetil salicílico⁴⁵.

Como prevención, según Peña ⁴⁶, no debe utilizarse en niños menores de 2 años debido a que la superficie corporal en relación con su peso es tres veces mayor que en un adulto, su piel es más delgada y está más hidratada. Todo esto hace que la penetración del fármaco sea mayor, lo que implica más riesgo de toxicidad.

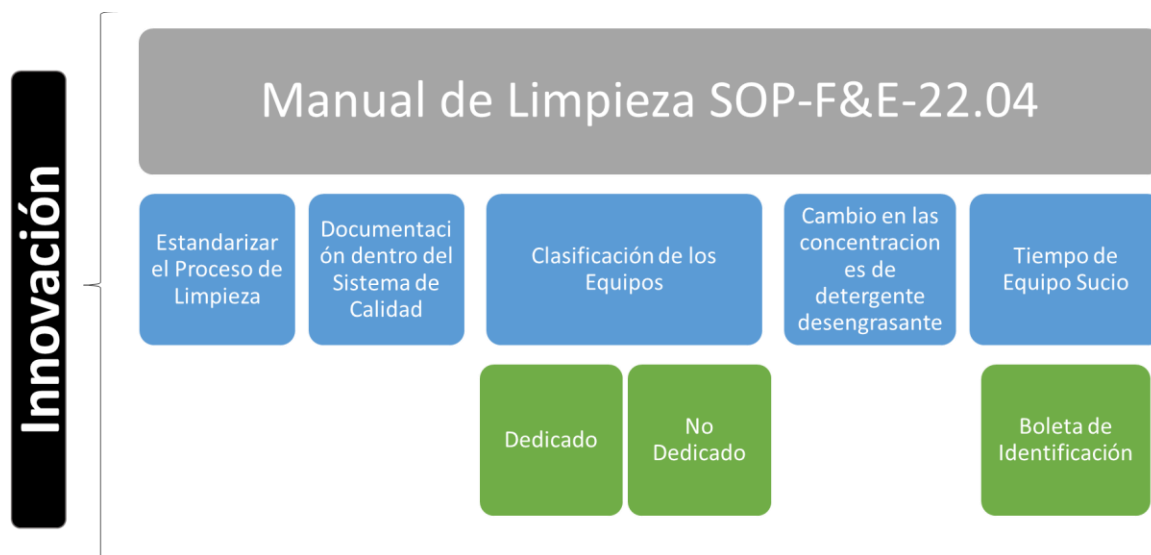
Por otra parte, se recomienda evitar su uso en ojos y en heridas abiertas, puesto que se absorbe rápidamente y puede ocasionar intoxicación sistémica. Para finalizar tampoco se recomienda su uso en pacientes alérgicos ni anticoagulados, ya que administrado vía tópica

puede ser absorbido y causar interacciones con anticoagulantes como la Warfarina potenciando su efecto⁴⁷.

Del primer objetivo se identificó la necesidad de protocolizar un proceso de limpieza general que abarque todos los equipos de manufactura y llenado de la planta y que tome en cuenta los nuevos hallazgos del análisis de riesgos. Para esto y abarcando el segundo objetivo, como plan de acción como respuesta a los riesgos que se identifican, se desarrolló e implementó un manual. Este procedimiento busca establecer la secuencia de pasos para la limpieza de los equipos de la planta de manufactura y llenado de Laboratorios Zepol S. A., así como los periodos en que pueden permanecer limpios o sucios.

Entre los retos que soluciona el manual (ver Figura 13) está que se estandariza el procedimiento de limpieza. Este documento es parte del sistema de gestión de calidad de la empresa y garantiza los estándares de calidad de la compañía establecidos en la norma ISO-Inteco 9001-2015⁴⁸.

Figura 13. Innovación en el procedimiento (manual) de limpieza general



Fuente: Tomada de SOP-F&E-22.

A la vez, se realizó una optimización del detergente desengrasante que se utiliza. Esto se derivó, ya que a partir de una revisión de la ficha técnica del producto se pudo concluir

que se estaba utilizando una solución mayor que la recomendada por el fabricante⁴⁹. Por lo tanto, se ajustó la concentración de detergente-desengrasante y retar este cambio con las pruebas de validación que se abarcan en el tercer objetivo.

Este cambio es importante para la empresa, ya que permite ser más eficiente en el uso del detergente-desengrasante. Por lo tanto, esto permite optimizar los costos de las limpiezas en la planta de producción. A la vez, al usar menos cantidad se obtiene también un ahorro de agua, lo cual es un beneficio tanto económico como ambiental.

Por otro lado, se introdujo por primera vez en la empresa el parámetro de *tiempo de equipo sucio*. Este surgió debido a que anteriormente como está en el SOP-F&-22 existe un *tiempo de equipo limpio* (siete días como máximo), pero a través de un proceso de observación se determinó que muchas veces los equipos permanecían sin limpiar por mucho tiempo.

El dejar el equipo mucho tiempo sin limpiar aumenta algunos riesgos que se identifican en el primer objetivo específico. Esto porque a mayor tiempo de equipo sucio más se puede ver afectada la integridad del equipo, además, implica una futura limpieza más profunda que involucra un aumento en tiempos y costos. A la vez, el tiempo es un factor que incide en el crecimiento microbiano, ya que las bacterias presentan un crecimiento logarítmico en el tiempo que puede afectar la calidad, seguridad y eficacia de los productos de Laboratorios Zepol S. A.⁵⁰.

Por lo mencionado, con ayuda de la Gerencia de Planta se estableció el tiempo de permanencia de equipo sucio de tres días como máximo considerando fines de semana. Se identificó la necesidad de retar mediante pruebas tanto microbiológicas, fisicoquímicas e inspección visual-odorífica para el tiempo de permeancia de equipo limpio como sucio, lo que permite garantizar que estos tiempos son válidos para mantener los equipos íntegros y bajo los criterios de aceptación del SOP-LAB-18.

Además, surgió la necesidad de implementar una boleta de identificación de equipo sucio (ver Figura 14) que permita identificar el equipo, así como anotar la fecha en que el equipo queda sucio y la fecha en la que se debe realizar el lavado o limpieza que garantice el cumplimiento de tiempo de permanencia de equipo sucio.

Figura 14. Boleta de identificación de equipo sucio

Formulario de identificación de equipo sucio de Laboratorios Zepol S.A. El formulario tiene un fondo naranja y un encabezado negro con el título 'Identificación de Equipo o Utensilio Sucio' en naranja. El contenido del formulario incluye:

- Laboratorios Zepol S.A
- Departamento de Operaciones
- Identificación de Equipo o Utensilio Sucio**
- Equipo /Utensilio _____
- Código: _____
- Fecha de uso: _____
- Fecha en que el equipo/utensilio queda sucio: _____ Fecha de vencimiento: _____
- (Tres días de permanencia sucio como máximo)
- Realizado por: _____
- Producto Fabricado Anterior: _____ Código lote: _____

Fuente: Tomada de la referencia⁵¹.

Cabe destacar que como parte del proceso de validación se tiene que llevar a cabo una capacitación al personal involucrado en el nuevo procedimiento (manual) de limpieza y se debe asegurar que al personal involucrado le haya quedado claro el proceso y los cambios realizados⁵². Esta capacitación se documentó en un registro de capacitación correspondiente al SOP-CAL-14.07⁵³.

Al considerar los resultados de los dos objetivos anteriores, se prosigue con el tercer objetivo específico, el cual permite evaluar la funcionalidad del proceso de limpieza de los equipos de manufactura y llenado de la planta de Laboratorios Zepol S. A. Lo anterior mediante pruebas fisicoquímicas y microbiológicas, así como ejecutar las pruebas de validación de este proceso para garantizar y estandarizar el mantenimiento e higiene de estos.

Inicialmente, se desarrolla un protocolo de validación (Anexo 6.3), en donde se documenta toda la metodología que implica la ejecución de las pruebas, así como los resultados de estas para garantizar que se ajustan a los criterios de aceptación establecidos en el SOP-LAB-09⁵⁴ (pruebas fisicoquímicas) y el SOP-LAB-18 (muestreo microbiológico). Entre las pruebas ejecutadas se encuentran:

- Pruebas fisicoquímicas: se realiza una cuantificación de trazas de alcohol presentes en el equipo por medio de un cromatógrafo de gases. Para el muestreo se usa un hisopo estéril y un tubo de ensayo con agua purificada y se tomaron en cada parte del equipo designada.
- Inspección visual-odorífica: se realiza una inspección visual evaluando que se encuentre libre de producto, libre de polvo, libre de manchas de grasa, que a los tres días de equipo sucio se facilita retirar el producto, así como una inspección odorífica comprobando que el equipo se encuentre libre de olores.
- Muestreo microbiológico: se utilizaron placas para superficies empleándolas fácilmente sobre la superficie de cada parte del equipo designada. Mediante un conteo de unidades formadoras de colonias se brindaron los resultados.

La ejecución de las pruebas mencionadas se realizó en dos tiempos: tiempo 0 y tiempo 7, antes del tiempo cero el equipo se dejó 3 días sucio, lo que permite que para el día cero que se realiza la limpieza se verifique que con estos días de equipo sucio el procedimiento (manual) de limpieza evidencia resultados positivos de las pruebas dentro del criterio de la aceptación establecidos en la Norma ISO-Inteco 9001-2015. Para el tiempo 7 estas pruebas permitieron retar el tiempo de permanencia de equipo limpio, de manera que se garantice que el equipo durante esos días tenga una cantidad de trazas de alcohol menor al estándar y una unidad formadora de colonias por debajo de los criterios de aceptación mencionados.

La importancia de que los resultados que se obtuvieron por el analista del Departamento de Control de Calidad sobre las pruebas fisicoquímicas sean menores al

estándar establecido en SOP-LAB-09. Se enfatiza en que implica menor probabilidad de que vaya a existir una interacción entre el alcohol y alguno de los componentes del producto manufacturado-llenado-llenado que pueda generar daño a la salud del paciente o más bien anular el efecto destinado del producto⁵⁵.

Tabla 5. Resultados de las pruebas fisicoquímicas al día cero y siete

Cantidad de alcohol determinada en cada punto después de la limpieza				
Resultado del estándar	Día cero			Conforme/no conforme
	Tolva	Boquillas	Planchas	
389620	237815	337980	298511	✓
Día Siete				
254114	170982	153523	215755	✓

Fuente: Elaboración propia, 2022.

Como se observa en la Tabla 5, los resultados para las pruebas fisicoquímicas, tanto para el día cero como siete se encuentran conformes, puesto que se encuentran por debajo del valor del estándar, como se establece en el SOP-LAB-09. Además de esto, se observa que valores, tanto del estándar como el de las muestras fueron mucho menores que los valores del día cero, lo anterior se debe a que el alcohol es volátil y, por ende, al paso de los días disminuyó su concentración.

En cuanto a la inspección visual-odorífica, la importancia se enfoca en que, al no existir presencia de partículas, producto o grasa, así como olor, se disminuye la probabilidad de una contaminación cruzada con el producto destinado. Lo anterior permite garantizar la seguridad, eficacia y calidad de los productos⁵⁶.

Tabla 6. Resultados de las pruebas visuales-odoríficas al día cero y siete

Pieza o parte del equipo	Libre de producto	Libre de polvo y partículas	Libre de Manchas de Grasa	Libre de Olores	Conforme/No Conforme
Tolva	✓	✓	✓	✓	✓
Boquillas	✓	✓	✓	✓	✓
Planchas	✓	✓	✓	✓	✓

Fuente: Elaboración propia, 2022.

La Tabla 6 muestra los resultados de las pruebas visuales-odoríficas, lo que evidencia que los resultados se encuentran conformes según los criterios establecidos en SOP-F&E-22. Posteriormente, la importancia de que los resultados que brinda el Departamento de Microbiología se encuentren por debajo de 100 UFC establecido por SOP-LAB-18 radica en que, a menor cantidad de uniformadoras de colonias, menor presencia de bacterias, hongos y levaduras menor es la probabilidad de contaminación microbiana para el producto manufacturado o llenado⁵⁷.

Tabla 7. Resultados obtenidos de las pruebas microbiológicas al día cero y siete

	Pieza o parte del equipo	Análisis microbiológico	Conforme/no conforme
--	--------------------------	-------------------------	----------------------

Día cero	Tolva	4 UFC/placa	✓
	Boquillas	1 UFC/placa	✓
	Planchas	0 UFC/placa	✓
Día siete	Tolva	6 UFC/placa	✓
	Boquillas	14 UFC/placa	✓
	Planchas	6 UFC/placa	✓

Fuente: Elaboración propia, 2022.

Los resultados de las pruebas microbiológicas mostrados en la Tabla 7 se encuentran conformes. Es decir, por debajo de 100 UFC/placa según se menciona en SOP-LAB-18 como criterio de aceptación, indicando y garantizando que a pesar de que el equipo permaneció resguardado siete días después de su lavado no hubo un aumento de unidades formadoras de colonias superior a lo establecido.

Una vez presentados los resultados y su análisis, se puede afirmar que todos los resultados de las pruebas de validación empleadas dieron conformes en ambos tiempos considerando también los tiempos de permanencia de equipo limpio y sucio. Lo anterior asegura que el procedimiento (manual) ha sido efectivo, lo que permite continuar con la validación de este.

4.2. Recomendaciones

Una vez mencionados los logros alcanzados a manera de recomendaciones, se plantean las siguientes:

1. Dar continuación a la validación, ya que por motivos de plan de producción no se pudo concluir.
2. Para el lavado de quipos, utilizar la solución normal de detergente-desengrasante, con la finalidad de reducir o economizar la cantidad de desengrasante y de agua.
3. Se recomienda respetar los tiempos de equipo limpio y sucio con el propósito de obtener los resultados entre los rangos de aceptación, lo que permite mantener la eficacia, seguridad y calidad de los productos.
4. Fomentar el seguimiento del plan maestro de validación, así como realizar una revisión a los 2 años del procedimiento (manual) de limpieza general de equipos de manufactura-llenado y una revalidación a los 5 años en caso de que se requiera, con la finalidad de detectar posibles desviaciones a tiempo.
5. Si se obtienen resultados fuera de especificación se debe realizar la investigación y evaluar los cambios al manual.
6. Realizar una capacitación dirigida a las personas de nuevo ingreso, con la finalidad de entrenarlos en las distintas actividades y cambios realizados en el procedimiento (manual) de limpieza general de equipos de manufactura-llenado.

CAPÍTULO V-REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

5. Referencias bibliográficas

1. Castellanos Guananga V. Validación del método de limpieza de la envasadora de cremas comadis en la empresa Ginsberg S. A. Mediante el método del Toc Fusion. [Tesis de grado en Bioquímico Farmacéutico]. Riobamba, Ecuador: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; 2012.
2. Rezzquellah W. Validación de los procesos de limpieza en la industria farmacéutica, mediante la aplicación de análisis de riesgo, seguridad toxicológica y uplc. [Tesis Doctoral en farmacia y tecnología farmacéutica]. Barcelona: Universidad de Barcelona; 2015.
3. Ugarte Ponce de León L, Orccosupa Ccrimanya. Validación de procesos de limpieza de equipos orales en una planta farmacéutica privada-Lima. [Tesis para optar al título profesional de Químico Farmacéutico]. Cusco, Perú: Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco; 2020.
4. Parra Pumahuaca F. Instalación de equipos aplicando las Buenas Prácticas de Manufactura en una industria Farmacéutica. [Tesis para optar por el Título profesional de Ingeniero Industrial]. Lima, Perú: Universidad Mayor de San Marcos; 2015.
5. Ardila Traslaviña E. validación del proceso de limpieza y desinfección de equipos de la planta de Fito terapéuticos del Laboratorio Labfarve. [Trabajo de grado para optar al título de microbiología]. Colombia: Universidad de Pamplona; 2016.
6. Rivera I. Mejora en el Proceso de Limpieza en los Equipos de Manufactura [Internet]. Prerepository.org. [citado el 2 de agosto de 2022]. Disponible en https://prerepository.org/bitstream/handle/20.500.12475/1646/PUPR_CEAH_SJU_SP22_MME_Ivette%20Rivera%20Mercado_Article.pdf?sequence=1&isAllowed=y
7. Vargas Marquina B, Roberto P, Carranza P, Trujillo -Perú R. Edu.pe. [citado el 22 de septiembre de 2022].
8. González del Río. Validación prospectiva del proceso de limpieza y desinfección de áreas estériles y cabinas en la central de mezclas de una institución hospitalaria de alto nivel de complejidad. [Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Químico Farmacéutico]. Cartagena de Indias: Universidad de Cartagena;

- 2020.
9. Laboratorios ZEPOL S. A. Manejo de Riesgos [SOP-CAL-11]. San José, Costa Rica: Laboratorios ZEPOL S. A.; 2021.
 10. Santos Machado H, Ribeiro Oliveira G, Ribeiro Oliveira L. Validación de limpieza en la Industria Farmacéutica. Brasil: Instituto de Química, Universidad Federal de Goiás [citado el 22 de septiembre de 2022]. Disponible en <https://sistemas.uft.edu.br/periodicos/index.php/desafios/article/view/13794/20158>
 11. Ortiz M. Los diferentes tipos de contaminación en la industria farmacéutica (Internet). En vínculo Conexión Regulatoria. 2021 [citado el 22 de septiembre de 2022].
 12. Paneque Estrada A, Gallo Gonzales A, Núñez Arroyo E. Contaminación Ambiental (Internet). Sld.cu. [citado el 22 de septiembre de 2022]. Disponible en <http://scielo.sld.cu/pdf/rus/v8n3/rus10316.pdf>
 13. Garciguño Martínez R. Contaminación de los alimentos durante los procesos de origen y almacenamiento. Scielo. [citado el 22 de septiembre de 2022]. Disponible en <http://file:///C:/Users/psiles/Downloads/DialnetContaminacionDeLosAlimentosDuranteLosProcesosDeOri-4696799.pdf>
 14. Martínez Guerreo F. Evaluación del grado de contaminación física, química y biológica de la actividad comercial en la plazuela Amor y Paz - Moyobamba 2019. [Tesis para optar el Título Profesional de Ingeniero Ambiental]. Moyobamba, Perú: Universidad Nacional de San Martín; 2019.
 15. Fernández Ortiz Diseño de un sistema *chip* para una planta farmacéutica. [Trabajo final de grado]. Cataluña, Barcelona: Universidad Politécnica de Cataluña; 2021.
 16. Haider SI. Cleaning validation manual: A comprehensive guide for the pharmaceutical and biotechnology industries (Internet). Boca Ratón, FL: CRC Press; 2010. Disponible en <https://books.google.at/books?id=g0QO6sYsFYyC>
 17. Bolaños Sánchez J. Validación del proceso de limpieza y manufactura de una jalea multivitamínica, en el laboratorio Neofarmaco del Ecuador. [Tesis para optar por el grado académico de bioquímica Farmacéutica]. Riobamba, Ecuador: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; 2021.

18. Hernández Figueroa M. Validación de Limpieza: Extensión Largo de Campaña para una Tómbola de Sellado y Equipos Auxiliares. [Trabajo de Final de grado para optar por maestría de ingeniería de Manufactura]. Puerto Rico: Universidad Politécnica de Puerto Rico; 2019.
19. Madrid Ríos M. Implementación, validación y seguimiento de un procedimiento de limpieza y sanitización en la industria de productos de consumo para el hogar. [Trabajo de Final de grado en ingeniería química]. México: Universidad Autónoma del Estado de México; 2018.
20. Chamorro Rosero M, Pardo Reyes. Formulación de técnicas de control interno para la reducción de cargas contaminantes en los vertimientos industriales de una industria farmacéutica en la ciudad de Bogotá D. C. [Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de Ingenieras Ambientales y Sanitarias]. Bogotá: Universidad de la Salle; 2020.
21. González Martínez J. Recepción y lavado de servicios de catering. Ediciones Paraninfo, S. A.; 2018.
22. Gómez RR. UF0053 Aplicación de normas y condiciones higiénico-sanitarias en restauración: Manipulación, higiene y seguridad alimentaria en un servicio de restaurante Ideas propias; 2014.
23. López Heras C, Rodríguez González JL. Supervisión de las operaciones preliminares y técnicas de manipulación. Ediciones Paraninfo, S. A.; 2016.
24. González MG. Manual. Aplicación de normas y condiciones higiénico-sanitarias en restauración (Transversal: UF0053). Certificados de profesionalidad. Editorial CEP; 2017.
25. Gonzales López L. Validación de un procedimiento de limpieza en el área de producción de semisólidos y del equipo de emulsificación que trabaja con betametasona en una industria farmacéutica. [Trabajo de grado para optar por el título de ingeniera química]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala; 2015.
26. Merino Chávez M. Validación del método de limpieza de la envasadora de polvos Mateer Burt para fabricación de Amoxicilina Bethafarma S. A. [Trabajo de grado para optar al título de Bioquímico farmacéutico]. Riobamba, Ecuador: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; 2012.

27. Rodríguez S, Orlando S, Rodríguez R, Joel J, Aro Díaz M, Jesús R. Biblio (Internet). Edu.pe. [citado el 4 de septiembre de 2022]. Disponible en <https://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/12226/Sanchez%20Rodriguez%20Samuel%20Orlando.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
28. Cerra H, Horak C, Lagomarsino M, Torno G, Zarankin E. Manual de Microbiología aplicada a las industrias farmacéutica, cosmética y de productos médicos (Internet). Org.ar. [Citado el 5 de septiembre de 2022]. Disponible en <https://www.aam.org.ar/descarga-archivos/manual-microbiologia-aplicada.pdf>
29. Shagñay Gagñay M. Validación de limpieza del reactor Acindec capacidad 15000 l y cabina estéril, en Ginsberg S. A. quito mediante el método toc. [Trabajo de titulación para optar por el título de bioquímica farmacéutica]. Riobamba, Ecuador: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; 2019.
30. Gutiérrez Ramírez L, Coronado Saavedra M. Validación del proceso de llenado aséptico en el área de inyectables de un laboratorio de fabricación de productos farmacéuticos estériles. [Tesis para optar el título profesional de químico farmacéutico]. Cusco, Perú: Universidad Nacional de San Antonio Abad de Cusco; 2022.
31. Vista de Validación de limpieza en el laboratorio farmacéutico de la Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas [(Internet). Revistasaludmilitar uy. [citado el 4 de septiembre de 2022]. Disponible en <https://revistasaludmilitar uy/ojs/index.php/Rsm/article/view/96/107>
32. Rivera I. Mejora en el Proceso de Limpieza en los Equipos de Manufactura (Internet). Prerepository.org. [citado el 24 de agosto de 2022]. Disponible en https://prerepository.org/bitstream/handle/20.500.12475/1646/PUPR_CEAH_SJU_SP22_MME_Ivette%20Rivera%20Mercado_Article.pdf?sequence=1&isAllowed=y
33. Marino Flores C. Validación de sanitización y limpieza de tanques de mezcla y línea de llenado de soluciones para hemodiálisis. [Trabajo para optar por el título de Químico Farmacéutico]. Santiago: Universidad Andrés Bello; 2014.
34. Laboratorios Zepol S. A. Monitoreo Microbiológico Ambiental [SOP-LAB-18]. San José, Costa Rica: Laboratorios Zepol S. A.; 2021.
35. Parreño Urquiza A. Metodología de la Investigación en Salud. Riobamba, Ecuador:

- Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; 2016.
36. Otero Ortega A. Enfoques de Investigación. República Boliviana de Venezuela; 2018.
 37. Manterola C, Quiroz G, Salazar P, García N. Metodología de los tipos y diseños de estudio más que se utilizan con frecuencia en investigación clínica. Chile: Revista médica clínica de las Condes; 2019. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864019300057>
 38. Álvarez Risco A. Clasificación de las Investigaciones. Lima, Perú: Universidad de Lima; 2020.
 39. Laboratorios Zepol S. A. limpieza de utensilios y equipos de producción [SOP-F&E-22]. San José, Costa Rica: Laboratorios Zepol S. A.; 2021.
 40. Castellanos Guananga V. Validación del método de limpieza de la envasadora de cremas comadis en la empresa GINSBERG S.A. Mediante el método del Toc Fusión. Riobamba, Ecuador: Escuela Politécnica Superior de Chimborazo; 2012. Disponible en <http://dspace.epoch.edu.ec/bitstream/123456789/2589/1/56T00366.pdf>
 41. Laboratorios Zepol S. A. limpieza de utensilios y equipos de producción [SOP-F&E-22]. San José, Costa Rica: Laboratorios Zepol S. A.; 2021.
 42. Cervantes M, Cruz L, Burgos D, Robles F, Sandoval M. Protocolo para la calificación de área y equipo de encapsulado como material educativo para la enseñanza de la validación de procesos en la FES ZARAGOZA, UNAM. Revista d'educació superior en Farmàcia. 2008. 4: 2-13.
 43. Montalvo Olvera Y. Desarrollo y formulación de una solución en spray con efecto analgésico. [Tesis para optar por el título de Químico Farmacéutico Biólogo]. Distrito Metropolitano, México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2014. Disponible en https://www.zaragoza.unam.mx/wp-content/Portal2015/Licenciaturas/qfb/tesis/tesis_montalvo_olvera.pdf
 44. Laboratorios Zepol S. A. Fórmula Maestra de Zepol Deportista San José, Costa Rica: Laboratorios Zepol S. A.; 2022.
 45. Peña López J. Salicilato y antiinflamatorios no esteroideos inhiben la entrada de calcio y la proliferación de células de adenocarcinoma de páncreas. [Trabajo Final de grado de Medicina]. Universidad de Valladolid España; 2018. Disponible en

<https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/30195/TGFMM1080.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

46. Peña Hernández N. Antinflamatorios Tópicos No Esteroides. [Trabajo Fin de Grado]. Madrid, España: Universidad Complutense; 2018. Disponible en <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/NATALIA%20PE%C3%91A%20HERNANDEZ.pdf>
47. López Mata R. Warfarina y sus interacciones con medicamentos de atención primaria. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXXI; 2014 medigraphic.com. [citado el 24 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2014/rmc144w.pdf>
48. Instituto de Normas Técnicas de Costa Rica. Gestión de calidad. Costa Rica; 2015.
49. Grupo HMC Internacional. Ficha técnica Swipe. México; 2021.
50. Santa Zapata M. Protocolo para la verificación microbiológica de los procedimientos operativos estandarizados de sanitización en la línea de quesos blancos de la planta de derivados lácteos de la cooperativa Colanta®. Medellín, Colombia: Universidad de Antioquia; 2021. Disponible en https://bibliotecadigital.udea.edu.co/bitstream/10495/24316/4/Santa_Daniela_2021_PoesIndutriasLacteas.pdf
51. Laboratorios Zepol S. A. Anexo de Boletas de Identificación de Equipo Limpio y Sucio [SOP-F&E-22.02]. San José, Costa Rica: Laboratorios Zepol S. A.; 2021.
52. Huanuco Azabche L, Ceballos Ampuero Campos Contreras Validez y Fiabilidad de una lista de verificación en Buenas Prácticas de Manufactura para la industria de agro biológicos. Lima; Perú: Scielo; 2021.
53. Laboratorios Zepol S. A. Registros de Capacitaciones [SOP-CAL-14.07]. San José, Costa Rica: Laboratorios Zepol S. A.; 2021.
54. Laboratorios Zepol S. A. Análisis Físicoquímico [SOP-LAB-09]. San José, Costa Rica: Laboratorios Zepol S. A.; 2021.
55. Spitia Contreras M. Verificación del Programa de Limpieza y Desinfección (POES y OPES) en el Frigorífico La Marranera en la ciudad de Sampués – Sucre. Córdoba: Universidad de Córdoba; 2019. Disponible en <https://repositorio.unicordoba.edu.co/bitstream/handle/ucordoba/2851/espitiacontrea>



smiguelangel.pdf?sequence=1&isAllowed=y

56. Álvarez Gurrea J. Evolución de la contaminación de superficies durante los procesos productivos en pymes del sector cárnico. Logroño, España: Universidad de la Rioja; 2015.
57. López L, Alfonso, Suárez H. Caracterización microbiológica y molecular de *Staphylococcus aureus* en productos cárnicos comercializados en Cartagena Colombia. Revista Costarricense de Salud Pública Disponible en https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-14292016000200081

CAPÍTULO VI ANEXOS

6. Anexos

6.1. Bitácora semanal

SEMANA	Descripción breve de actividades semanales	Su reflexión acerca de las actividades semanales	Firma del Tutor
1 julio-10 julio	<ul style="list-style-type: none"> • Capacitación sobre protocolos COVID • Clase #1 de Conozcamos Nuestra Industria • Realización del protocolo de calificación de las instalaciones (cuartos 400 y 401); así como su ejecución y reporte. 	<p>Inicialmente en las capacitaciones se aprendieron los lineamientos a acatar respecto al COVID dentro de la industria. En la clase #1 del curso de conozcamos nuestra industria) se aprendieron conceptos básicos relacionados a la industria farmacéutica importantes de manejar para los colaboradores de laboratorios Zepol S.A siendo esta una industria farmacéutica.</p> <p>Respecto a la realización del protocolo se hizo, se pasó a firmas correspondientes para posteriormente poderlo ejecutar en donde se utilizaron sensores de temperatura y placas Petri; así como un equipo llamado SAS para tomar las muestras de aire correspondientes al departamento de microbiología quien las analiza.</p> <p>Finalmente se realizó el reporte y se adjuntaron los resultados obtenidos en dichas pruebas.</p>	
2 11 julio-17 julio	<ul style="list-style-type: none"> • Clase # 2 de Conozcamos Nuestra Industria • Se apoyó el departamento de investigación y desarrollo con la manufactura de una crema. 	<p>En la clase # 2 del curso Conozcamos nuestra industria se trató sobre las Buenas Prácticas de Manufactura las cuales es de suma importancia cumplirlas porque de acá radica la calidad, eficacia y seguridad de los productos realizados en la industria.</p> <p>En cuanto al apoyo brindado al departamento de investigación y desarrollo se colaboró en la realización de muestras para una empresa externa en donde se pudo concluir que el producto logro la consistencia adecuada.</p>	


<p>3</p> <p>18 julio- 24 julio</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Clase #3 de Conozcamos Nuestra Industria • Se apoyó nuevamente al departamento de investigación y desarrollo con la realización de tres lotes pilotos de un producto a externos; así como en su llenado y etiquetado. 	<p>En la clase #3 de Conozcamos nuestra Industria fue continuación de la clase anterior en donde se mencionó que el envase primario no puede ser o estar alterado porque es aquel que tiene contacto directo con el producto y puede generarle daño al producto e incluso al paciente; además de ello que toda muestra de retención debe permanecer en la industria un año más de la fecha de vencimiento estipulada para el medicamento esto con la finalidad de tener un respaldo ante una eventualidad.</p> <p>En cuanto al apoyo brindado al departamento de investigación y desarrollo se estuvo presente en la manufactura de una crema de la cual se realizaron tres lotes piloto y se colaboró con el llenado, cierre de tubos y a colocar el etiquetado a cada tubo manualmente.</p> <p><i>R. H. [Signature]</i></p>
<p>4</p> <p>25 julio-31 julio</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Clase #4 del curso Conozcamos Nuestra Industria • Se colaboró en la ejecución de un protocolo de validación de procesos de limpieza. 	<p>La clase #4 de Conozcamos Nuestra Industria trato sobre asuntos regulatorios en la cual se destaca que en Costa Rica los estudios de estabilidad se requieren solo para los medicamentos y no para cosméticos ni productos naturales; además que existen dos tipos de estudios de estabilidad en condición natural y en extrema.</p> <p>En la ejecución del protocolo de validación de procesos de limpieza de equipos se observó el paso a paso de la limpieza para posteriormente hacer la toma de muestras para una prueba de detección de compuestos volátiles; así como muestras para el departamento de Microbiología.</p> <p>Se observo como se realiza la limpieza de equipos</p> <p><i>R. H. [Signature]</i></p>

<p>5 1 agosto - 7 agosto</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Clase #5 de conozcamos nuestra industria • Realización de los dos protocolos, uno de almacén y bodega y otro sobre las salas 100,105108,109,110 	<p>La clase #5 trato sobre el módulo de control de calidad del cual se destaca la diferencia entre control de calidad y aseguramiento de la calidad de la cual desconocía, en donde Control de calidad se encarga de verificar la calidad y es más analítico en cambio aseguramiento de la calidad es la parte documental en donde se dice si se aprueba o no el producto terminado.</p> <p>En la realización de los protocolos se efectuaron dos de mapeos de temperatura y uno de instalaciones; en este último se chequea los materiales y acabados de construcción; así como el conteo de partículas viables y no viables, temperatura, diferencial de presiones; en cambio en los mapeos se realiza solo el monitoreo de la temperatura colocando los sensores de temperatura en los puntos indicados en el mapa, durante siete días consecutivos con días dinámicos y no dinámicos.</p>
<p>6 8 agosto-14 agosto</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Clase #6 conozcamos nuestra industria • Se apoyo al departamento de investigación y desarrollo con la realización de dos muestras de un mismo producto, ambas para clientes externos. • Se cambio un componente ya que 	<p>En la clase #6 de Conozcamos Nuestra Industria de dicha semana se trató sobre validación de métodos analíticos en la cual se destaca que Costa Rica pertenece a zona climática IV con una humedad de 30 °C y una humedad relativa del 65% y que la validación en laboratorios Zepol S.A. consta de Protocolo de Validación, Protocolo de ejecución y el Reporte de análisis de validación.</p> <p>El objetivo del desarrollo de las muestras fue que para las primera se le añadieron tres aromas diferentes ,elegir entre ellos y además verificar la consistencia .La segunda se realizó con un cambio en la manufactura poque la primera muestra presento un precipitado y efectivamente en la segunda también</p>

	<p>presentaba incompatibilidades con otro y se llega a la conclusión que esa interacción ocasiono el precipitado</p>	<p>hubo presencia de un precipitado .Para finalizar se realizó una tercera muestra con otro cambio en la manufactura y no se formó un precipitado y se llegó a la conclusión dos componentes de la formula estaban interaccionando por lo cual uno de ellos se sustituyó y ya no se formó más precipitado.</p>
<p>7 15 agosto-21 agosto</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Clase #7 Conozcamos nuestra industria • Se brindó apoyo al departamento de investigación y desarrollo con la realización de una crema para cicatrización de un cliente externo • Se brindó apoyo al departamento de investigación y desarrollo en la manufactura de un lote de un jabón. 	<p>En cuanto a la clase #7 de Conozcamos Nuestra Industria correspondió a la disposición final de medicamentos, materias primas y Residuos, en donde se, menciono que todo establecimiento debe tener un plan de manejo de desechos y que este debe ser firmado por un regente y además de ello se ubicó en cual categoría de clasificación se encuentran los productos de laboratorios Zepol S.A siendo estos de bajo riesgo.</p> <p>Respecto a la elaboración de la crema cicatrizante se recordó aquellos conocimientos aprendidos en la universidad como por ejemplo que la crema consta de dos fases, una acuosa y otra oleosa y que la oleosa se agrega a la acuosa cuando se tienen a la misma temperatura.</p> <p>Finalmente, en cuanto al apoyo en la manufactura de un jabón se aprendió que se agrega el alcohol isopropílico junto con el aroma y colorante al final para poder quitar la espuma generada.</p>
<p>8 22 agosto-28 agosto</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Elaboración de los protocolos IQ, OQ y DQ correspondientes a un equipo nuevo 	<p>En la elaboración de los protocolos se aprendió que IQ es de instalación, OQ es de operación y que DQ es de diseño; todos en conjunto garantizan que el equipo cuenta con todos los implementos requeridos,</p>


	<ul style="list-style-type: none"> • Participación en la ejecución del protocolo de mapeo de Temperatura de Bodega Central 	<p>que su instalación en la sala fue la correcta y funciona para lo que va a ser destinada.</p> <p>En cuanto a la participación en la ejecución del protocolo de mapeo de temperatura de bodega central se colocaron los sensores de temperatura en cada punto, siete días después se retiraron dichos sensores, se obtuvieron los resultados en donde se concluye que todas las temperaturas cinéticas medias estuvieron dentro del rango estipulado y con ello se anotaron en el protocolo para finalizarlo.</p>
<p>9 29 agosto -4 septiembre</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Realización del reporte del mapeo de Temperatura de Bodega Central • Participación en la ejecución del protocolo de Mapeo de Temperatura de almacén Principal • Clase #8 Conozcamos Nuestra Industria • Ejecución del protocolo de calificación de diseño (DQ) del equipo nuevo 	<p>En cuanto al reporte del Mapeo de Temperatura de Bodega Central se concluyó que en un punto la temperatura máxima se salió del rango de temperatura establecido; pero que a pesar de ello no afecta porque la temperatura cinética media (MKT) se mantiene dentro de dicho rango por lo que se puede continuar con dicho estudio.</p> <p>Respecto a la participación en la ejecución del protocolo de mapeo de temperatura del almacén principal se retiraron los sensores de temperatura para posteriormente descargar los resultados. Una vez descargados los sensores se procede a anotarlos en el protocolo en los cuales se concluye que algunos puntos sobrepasan el rango máximo de la temperatura; sin embargo, esto no afecta la temperatura cinética media por lo que se continua con el estudio.</p> <p>En el curso de conozcamos nuestra industria clase #8 se habló sobre los equipos utilizados en la industria farmacéutica, de la cual se recalcó que los productos</p>

[Handwritten signature]

		<p>fabricados en Laboratorios ZEPOL S. A son los semisólidos ya que se manufacturan cremas, geles, ungüentos y pastas como Mannzatin. Para los cuales se tienen los equipos de Marmita, emulsionador, llenadora y tapadora, así como una sacheteadora.</p> <p>También se aprendieron las etapas de calificación de equipos: especificaciones de usuario (URS), Pruebas FAD que son en fabrica, Pruebas SAT que son en sitio, Calificación de diseño (DQ), Calificación de instalación (IQ), Calificación de Operación (OQ) y finalmente Calificación de desempeño (PQ).</p> <p>En cuanto a la ejecución del protocolo de calificación de diseño se evaluó si el equipo contaba con el sistema de seguridad tipo Lotto, que el material fuera acero inoxidable 316 L grado quirúrgico, el sistema de calentamiento eléctrico y que el equipo contara con todos los componentes requeridos. De esta forma se concluyó que el equipo cuneta con todo lo indicado por lo cual se valida.</p>
<p>10 5 septiembre- 11 septiembre</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Realización del reporte correspondiente a la calificación de diseño del equipo nuevo • Colaboración al departamento de investigación y desarrollo con la realización de muestras requeridas 	<p>En el reporte de calificación de diseño de un equipo nuevo se discutió que el equipo cumple con cada uno de los criterios de aceptación que se establecieron en el protocolo de calificación de diseño.</p> <p>Se prepararon muestras de un producto(tintura) para levantar las defensas; en donde se manufacturo, se llenó con un peso de 20gramos cada frasco, se le coloco el gotero a cada uno y su respectiva tapa. Se realizaron en total 92 muestras</p> <p>En la clase #9 del curso conozcamos nuestra industria se converso acerca de Formulación y Desarrollo en donde se rescata que los productos que más se</p> 

	<p>para pruebas de estabilidad de un producto para levantar las defensas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clase #9 del Curso Conozcamos nuestra industria 	<p>producen en Laboratorios Zepol S.A son las cremas, geles, jabones y líquidos.</p>
<p>11 12 septiembre-18 septiembre</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Continuación del Curso Conozcamos Nuestra Industria Clase #10 • Elaboración del protocolo de instalación del equipo TAN-22 • Colaboración al departamento de Investigación y desarrollo • Taller metodologías de la investigación 	<p>La clase del curso conozcamos nuestra industria de esta semana consistió en la aplicación de los conceptos teóricos de la semana anterior, ya que se trató de una clase magistral en donde se elaboraron Zepol Muscular, Un Ungüento para resfrió y una crema, pero en este caso en frio.</p> <p>De lo anterior destaco la innovación en la crema en frio ya que desconocía que se podría realizar una crema de esta manera y que inclusive permite una manufactura en menor tiempo, por ende, menor costo eléctrico.</p> <p>En la elaboración del protocolo de instalación del equipo TAN-22, se plantean una serie de pruebas de calificación a realizar entre ellas las conexiones eléctricas y el estado del equipo. Una vez realizado el protocolo se pasó a firmas de aprobación</p> <p>En cuanto a la colaboración al departamento de investigación y desarrollo se realizaron unas muestras de una crema Ultra humectante para un cliente externo. La primera muestra se manufacturo con un cambio en su formulación ya que en lugar de utilizar cera de abejas se utilizó manteca de cacao, pero dicha muestra quedo muy grasosa y con lenta absorción.</p>

R. H. [Signature]

		Para la segunda muestra se redujo la cantidad de manteca de cacao y se logró ligera la crema.
12	<ul style="list-style-type: none"> • Clase #11 de Conozcamos Nuestra industria 	En la clase #11 del curso conozcamos nuestra industria se expuso el tema de costeos eficientes para productos rentables; en donde se destaca que sin los datos de entrada el costeo no se puede llevar a cabo. 
19	<ul style="list-style-type: none"> • Ejecución del protocolo de instalación (IQ) del TAN-22 	Si el costeo es para un producto nuevo el departamento de comercial debe especificar las características de dicho producto como, por ejemplo: olor, sabor, vía de administración, tipo de envase, material, color etc. Si el costeo es para producto regular se debe hacer una proyección de ventas, que impacto ambiental tendrá el producto; además de las evaluaciones técnicas.
septiembre-25	<ul style="list-style-type: none"> • Elaboración del reporte del protocolo de instalación del equipo TAN-22 	<p>Con respecto a la ejecución del protocolo de instalación del TAN-22, se evaluó y se verifico que se cuente con el manual de uso y limpieza, que el acero inoxidable este en buen estado; además de que las conexiones eléctricas estén debidamente instaladas y se concluyó que todo se encuentra dentro de los criterios de aceptación.</p> <p>Finalmente, en la elaboración del reporte del protocolo mencionado anteriormente se documentaron los resultados obtenidos en el protocolo y se discutieron dichos resultados en donde se comprobó que el equipo TAN-22 cumple con todos los criterios de aceptación y que se encuentra conforme ya que se tiene suficiente evidencia documentada para declarar el equipo conforme con las especificaciones.</p>

<p>13 26 septiembre-2 octubre</p>	<ul style="list-style-type: none"> Realización de muestras de una crema para externos Ejecución del protocolo de calificación de instalaciones 200,201 Ejecución del protocolo de calificación de instalaciones 100,105,108,109,110 	<p>Se realizaron muestras de una crema para externos con la finalidad de validar el método de análisis. Para esto se realizaron 3 muestras al 80%, al 90%.100%,110% y 120% de manera que en la formulación lo único que vario fue el principio activo, los demás componentes se realizaron en la misma cantidad; además de ello se realizaron 3 muestras placebo (sin principio activo).</p> <p>En la ejecución del protocolo de calificación de instalaciones 200 y 201 se verificaron acabados y materiales que se encontraron dentro de los criterios de aceptación y además se pudo realizar el monitoreo de temperatura y la toma de 8 muestras de aire para Microbiología.</p> <p>En cuanto a la ejecución del protocolo de las instalaciones 100,105,108,109,110 se verificaron los acabados y materiales de construcción; no fue posible colocar los sensores de temperatura ni tomar muestras de aire para Microbiología porque las salas están en uso y se necesitan limpias.</p>
<p>14 3 octubre- 9 octubre</p>	<ul style="list-style-type: none"> Ejecución del protocolo de calificación de instalaciones 200-201 Ejecución del protocolo de calificación de instalaciones 100,105,108,109 y 110 	<p>Se realizó la ejecución del protocolo de calificación de instalaciones 200-201 y 100,105,108,109 y 110 en donde se realizó una inspección visual de acabados y materiales; así mismo se colocaron dos sensores de temperatura (uno en cada sala) y para finalizar se tomaron muestras de aires para Microbiología, Los resultados de dichas ejecuciones fueron exitosos puesto que dieron dentro de los criterios de aceptación estipulados.</p> <p>Se colaboró también con la elaboración del protocolo de calificación de operación del equipo TAN-22 en</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Elaboración del protocolo de calificación de operación del equipo TAN-22 • Ejecución del protocolo de calificación de operación del equipo TAN-22 	<p>donde se realizó una inspección visual de equipo para comprobar que no tenga ralladuras, hendiduras y</p>
<p>15 10 octubre-16 octubre</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Elaboración del Reporte de calificación de instalación de equipos del Conjunto Emulsificador ZJR-50 (HOM-04) • Elaboración del Protocolo de calificación de Instalaciones cuartos limpios 100,105,108,109 y 110 	<p>Se colaboró con la elaboración del reporte de calificación de instalación de equipos del Conjunto Emulsificador ZJR-50 (HOM-04), en él se adjuntaron los resultados; así como su discusión en donde se obtuvo que el equipo se encuentra conectado correctamente a nivel eléctrico y el acero inoxidable con el que se fabricó el equipo no tiene evidencia de abolladuras y ralladuras o señales de corrosión que puede afectar la integridad del tanque.</p> <p>Respecto a la elaboración del protocolo de instalación una vez realizado se ejecutó y se hizo una clasificación de acabados y materiales; así como se hizo uso de sensores de temperatura para poder garantizar que la temperatura de dichos cuartos se encuentra dentro del rango o criterio de aceptación establecido.</p>
<p>16 17 octubre-23 octubre</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Elaboración del Protocolo de calificación de Operación del Conjunto 	<p>Se elaboro el protocolo de operación del conjunto emulsificador ZJR-50 en donde se realizó una inspección para garantizar de que el equipo opere de manera correcta.</p>

	<p>emulsificación ZJR-50(HOM-04)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elaboración de una presentación y actividad sobre políticas de gestión de la Industria • Elaboración de una revisión de dos equipos HOR-04 y CHI-04 	<p>Se llevo a cabo una presentación con grupos multidisciplinarios para refrescar las políticas de gestión de Laboratorios ZEPOL donde correspondió el apartado nueve que en resumen mencionada que como colaboradores se debe difundir y estudiar todos los apartados en toda la industria garantizando su entendimiento, análisis y cumplimiento.</p> <p>Por su parte se llevó a cabo una revisión de los quipos HOR-04 y CHI-04 permitiendo una verificación documental del estado calificado, se verifica que no existan controles de cambio; así como que se le esté brindando mantenimiento preventivo que para ello se solicita a mantenimiento los reportes de hace dos años del mantenimiento preventivo.</p>
<p>17</p> <p>1 octubre-30 octubre</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ejecución del protocolo de validación de calificación de instalación del conjunto emulsificador ZJR-50 (HOM-04) • Revisión de unos sachet de crema ultra humectante por defectos 	<p>Para la ejecución del protocolo se realizaron pruebas para verificar los materiales del equipo que no tuvieran hendiduras, corrosión ni ralladuras. Así mismo se verifico que exista un manual de limpieza, uso, que se encuentre dentro del plan de mantenimiento preventivo.</p> <p>Finalmente se revisó que la linstalación eléctrica fuese trifásica de 220 V, que cuente con un sistema de seguridad tipo Lotto .</p> <p>Se revisaron unos sachets realizados de una crema que por la viscosidad de la cema fue complicado el sellado y unos quedaron mal sellados. Para ello se revisaron uno por uno verificando que no se saliera el producto.</p>
<p>18</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ejecución del protocolo de calificación de 	<p>Para la ejecución del protocolo se realizaron pruebas como medir los niveles de velocidad de agitación con ayuda de un tacómetro; así mismo se hizo uso de un</p>

31 octubre-6 noviembre	<p>operación del Conjunto Emulsificador ZJR-50 (HOM-04)</p> <ul style="list-style-type: none"> Realización de una revisión periódica de Validación /Calificación de la Mufla Yamato y Chiller Yamato 	<p>termómetro y cronometro para medir la temperatura y respectivamente medir el tiempo de mezclado.</p> <p>En dicha revisión se verifico que ambos equipos se encuentren dentro del plan de mantenimiento preventivo, si existen controles de cambio o desviaciones actuales para garantizar que estos equipos mantienen su estado calificado, basado en los requerimientos y criterios de aceptación establecidos durante su calificación de instalación y operación.</p>
19 7 noviembre- 13 noviembre	<ul style="list-style-type: none"> Realización de un protocolo de calificación de instalación de la refrigeradora REF-02 Capacitación de calificación de equipos, instalaciones y sistemas críticos 	<p>Este protocolo se realizó y ejecutó con la finalidad de confirmar que el equipo Refrigeradora #02 (REF-02) haya sido instalado completa y satisfactoriamente de acuerdo con las instalaciones del fabricante.</p> <p>En cuanto a la capacitación lo que se recalco es a pesar de ser tres calificaciones distintas comparten el proceso de calificación, se inicia con las especificaciones de diseño, control de cambios (análisis de riesgo), incorporación al plan maestro de validación, realización de los protocolos, ejecución de los protocolos, elaboración de los reportes de calificación, revisión periódica cada dos años y recalificación a los cinco años.</p>
20 14 noviembre- 20 noviembre	<ul style="list-style-type: none"> Desarrollo de especificaciones Técnicas de Materiales de empaque Realización de once muestras de un producto para cliente externo. 	<p>Se desarrollaron 21 especificaciones técnicas para materiales de empaque como: Corrugados, carteras, insertos, botellas, bolsas termo encogibles, sellos de seguridad etc. Para cada uno de ellos se les asigna un código; además de características como: color, dimensiones, se especifica que no debe existir contaminación, que si es un material para armar logre armar bien el cubo o la carterita, proveedores, composición del material fabricado esto para que</p>

Rubén [Signature]

Rubén [Signature]

		<p>control de calidad se pueda basar y garantizar que cada material de empaque cumple con los requerimientos.</p> <p>Respecto a las muestras se realizaron seis que fueron enviadas a Estados Unidos para que el cliente las visualice e indique si cumple con sus expectativas y cinco de este mismo producto fueron llevadas a la refrigeradora de Microbiología para realizar un análisis de estabilidad bajo condiciones de frío.</p>	
21	<ul style="list-style-type: none"> Realización de protocolos de instalación para dos equipos Incubadora (INC-04) e Incubadora INC-05) 	<p>En los protocolos de calificación de los equipos mencionados se establecieron las pruebas a ejecutar, así como la metodología que corresponde a cada una de las pruebas. Se verificó que cada equipo cuente con sus respectivos manuales, que encuentre incluido en PROMAT y que su instalación eléctrica sea la correcta.</p>	<i>Rubén 7/59</i>
21 noviembre- 27 noviembre			
22	<ul style="list-style-type: none"> Revisión de etiquetas respecto a los artes aprobados Realización de tres muestras de lotes pilotos 	<p>Se apoyo al departamento de Calidad con la revisión de las etiquetas, se verifica que toda la información y medidas establecidas y aprobadas en el arte sean las correctas.</p> <p>Se colaboro al departamento de investigación y desarrollo con la elaboración de tres lotes de un producto interno para estabilidad. Luego de su elaboración se colaboró con el envasado</p>	<i>Rubén 7/59</i>
28 noviembre -4 diciembre			
23	<ul style="list-style-type: none"> Ejecución de los protocolos de calificación de instalación de los equipos REF-02, INC-04, INC-05. Desarrollo de los 	<p>En cuanto a la ejecución de los protocolos de dichos equipos se solicitó colaboración al departamento de mantenimiento, en donde se verifico la instalación eléctrica con un multímetro; así como el amperaje y en el caso de la incubadora que contaran con un refrigerante R-134ª.</p>	<i>Rubén 7/59</i>
5 diciembre- 11 diciembre			

24
12 diciembre-
18 diciembre

<p>reportes de calificación de instalación para los equipos REF-02, INC-04, INC-05.</p> <ul style="list-style-type: none"> Desarrollo de los protocolos de calificación de operación para los equipos REF-02, INC-04, INC-05. 	<p>Se empezó con la elaboración de los reportes en donde se documentó los resultados obtenidos; así como también la discusión de estos. Dichos resultados dieron positivos; es decir los tres equipos se encuentran instalados de forma correcta e incluidos en plan de mantenimiento.</p> <p>Se inició con la elaboración posteriormente de lo que serían los protocolos de calificación de operación en donde se documentó las pruebas donde se verifique que los equipos operen correctamente de acuerdo con el diseño del fabricante.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Ejecución de los protocolos de calificación de operación para REF-02, INC-04, INC-05. Desarrollo de los reportes de calificación de operación para los equipos REF-02, INC-04, INC-05. 	<p>Con la ayuda del personal de mantenimiento se logró ejecutar los protocolos de operación de dichos equipos, se realizó un monitoreo continuo etc. Esta clasificación es de suma importancia puesto que es de operación, si los equipos calificados no cumplen con dichas pruebas pueden implicar afectación en la incubación de las placas y en los productos que se tengan en la refrigeradora.</p> <p>En los reportes se documentó los resultados de las pruebas realizadas y se logró concluir que todos los equipos cumplen con las pruebas realizadas.</p>

R. M. / 15

6.2 Procedimiento (Manual) de limpieza general de equipos de manufactura y llenado de la planta de Laboratorios Zepol S. A.

**Procedimiento (Manual) General
de Limpieza de Equipos y
Utensilios**

CODIGO:

VERSIÓN:

Departamento Producción



LABORATORIOS
ZEPOL^{SA}

DOC: F-SOP-F&E-22.04
VERSIÓN: 03(11-05-2021)

1 de 5

Tabla de Contenido

I.Descripción de las actividades según la clasificación de los equipos de Producción.....	3
Parte I.I Limpieza de Equipos Dedicados de Producción	3
Parte I.II Lavado de Equipos/Utensilios No Dedicados de Producción.....	4
II. Control de Cambios.....	5
III. Anexos.....	5

I.Descripción de las actividades según la clasificación de los equipos de Producción

Parte I.I Limpieza de Equipos Dedicados de Producción

1. Al finalizar las manufacturas en caso de que no se continúen utilizando los equipos deben de identificarse con la Boleta anaranjada de equipo sucio . El tiempo de permanencia de equipo sucio no debe ser mayor a tres días .
2. Solicite el Consecutivo de Limpieza de Equipos (F-SOP-F&E 22.06) y documente en el formulario (F-SOP-F&E 22.01) la limpieza a realizar.
3. Asegúrese de tener disponible todos los productos y suministros de limpieza como: papel toalla, alcohol al 70 % y espátula. Además, como medida de seguridad debe asegurarse usar guantes y anteojos de seguridad, y hacer la limpieza con ventilación adecuada
4. Antes de iniciar la limpieza proceda a calentar el equipo que lo permita (marmitas), para facilitar la remoción de residuos de producto o materia prima
5. Proceda a desprender los residuos con espátula de ser necesario y con papel toalla, que no desprenda partículas, remueva dichos residuos. Tome en cuenta que toda pieza movable o desprendible se le debe realizar el proceso de limpieza
6. Sanítice el equipo haciendo uso de papel toalla y alcohol al 70%. Al finalizar deposite todo desecho generado y depositarlo en una Bolsa transparente e identificada (F-SOP-MNF-02.01) .
7. Solicite a Calidad la verificación de la limpieza del equipo o utensilios formulario (F-SOP- F&E 22.01) y complete el formulario (F-SOP-F&E 22.02) Identificación de Equipo Limpio
8. Si el equipo se utilizará en las próximas 24hrs, proceda a utilizarlo sin ningún inconveniente
9. Si el equipo NO se utilizará en las próximas 24hrs, identifique el equipo limpio con el formulario (F-SOP-F&E-22.02) Identificación de Equipo Limpio y cúbralo con plástico adhesivo para su traslado y almacenaje al cuarto de equipos. Pegue la boleta al equipo en un lugar visible.
10. Si los Equipos no se utilizarán después de siete días de haberse realizado la limpieza será necesario una NUEVA limpieza antes de utilizarlos.

Parte I.II Lavado de Equipos/Utensilios No Dedicados de Producción

Una vez que se utilizan los equipos y utensilios debe considerar que el tiempo de permanencia sucios como máximo es de tres días para realizar el lavado. Registre en la **Boleta (anaranjada) de equipo sucio**.

Si se continúa manufacturando el mismo producto

1. Solicite el **Consecutivo de Limpieza de Equipos (F-SOP-F&E -22.06)** y documente en el formulario **(F-SOP-F&E -22.01)** la limpieza a realizar.
2. Asegúrese de tener disponible todos los productos y suministros de limpieza como: papel toalla, alcohol al 70 % y espátula. Además, como medida de seguridad debe asegurarse usar guantes y anteojos de seguridad, y hacer la limpieza con ventilación adecuada.
3. Antes de iniciar la limpieza proceda a calentar el equipo que lo permita(marmita), para facilitar la remoción de residuos de producto o materia prima. **En el caso de los utensilios omita este paso**
4. Proceda a desprender los residuos con espátula de ser necesario y con papel toalla remueva dichos residuos. Tome en cuenta que toda pieza móvil o desprendible se le debe realizar el proceso de limpieza.
5. Sanitice el equipo y utensilios haciendo uso de papel toalla y alcohol al 70%. Debe recoger todo desecho generado y depositarlo en una **Bolsa transparente e identificada (F-SOP-MNF-02.01)**.
6. Solicite a Calidad la verificación de la limpieza del equipo o utensilios formulario **(F-SOP-F&E22.01)** y complete el formulario **(F-SOP-F&E22.02) Identificación de Equipo Limpio**.
7. Si el equipo/utensilio se utilizará en las próximas 24hrs, proceda a utilizarlo sin ningún inconveniente.
8. Si el equipo/utensilio **NO** se utilizará en las próximas 24hrs, identifique el equipo limpio o utensilio con formulario **F-SOP-F&E-22.02 Identificación de Equipo Limpio** y cúbralo con plástico adhesivo para su traslado y almacenaje al cuarto de equipos. En el caso de los utensilios almacénelos en el área respectiva. Pegue la boleta al equipo o al utensilio en un lugar visible.
9. Si los Equipos **NO** se utilizarán después de siete días de haberse realizado la limpieza será necesario una **NUEVA** limpieza antes de utilizarlos.

Si NO se continúa manufacturando el mismo producto

1. Traslade el equipo o utensilio hacia el área de lavado.
2. Solicite el **Consecutivo de Limpieza de Equipos (F-SOP-F&E -22.06)** y documente en el formulario **(F-SOP-F&E -22.01)** la limpieza a realizar.
3. Asegúrese de tener disponible todos los productos y suministros de limpieza para lavado como: solución desengrasante, cepillos, hisopos, papel toalla y esponja. Además, como medida de seguridad debe asegurarse usar guantes y anteojos de seguridad, y hacer la limpieza con ventilación adecuada
4. Solicite al técnico de mantenimiento o una persona debidamente capacitada, la colaboración para desarmar el equipo. En el caso de los utensilios **NO** requiere colaboración del técnico o persona capacitada, por tanto, proceda a desarmarlo si se requiere.

5. Retire los residuos de producto o materia prima con papel toalla de las piezas o partes del equipo /utensilio Debe recoger todo desecho generado y depositarlo en una Bolsa transparente e identificada (F-SOP-MNF-02.01) .
6. Proceda a utilizar una esponja y Solución Normal para remover los residuos de las partes del equipo que no se pueden sumergir.
7. Proceda a sumergir las piezas del equipo/utensilio en la Solución Normal por diez minutos como mínimo.
8. Refuerce el lavado de las piezas y partes del equipo/utensilio con suministros como: esponjas, hisopos y cepillos realizando una fricción mecánica .
9. Enjuague las piezas y partes del equipo/utensilio con suficiente agua purificada, dependiendo del producto o materia prima utilizada, use agua caliente si fuese necesario.
10. Proceda a secar las piezas y partes del equipo/utensilio con papel toalla para asegurar que no queden partículas. Asegúrese de que queden bien secas.
11. Solicite a Calidad la verificación de la limpieza del equipo o utensilios formulario (F-SOP-F&E22.01) y complete el formulario (F-SOP-F&E22.02) Identificación de Equipo Limpio .
12. Solicite al técnico de mantenimiento o persona debidamente capacitada, la colaboración para el armado del equipo. En el caso de los utensilios NO requiere colaboración del técnico o persona debidamente capacitada, por lo tanto, proceda a armarlo si se requiere.
13. Proceda a cubrir el equipo/utensilio con plástico adhesivo.
14. Si el equipo/utensilio se utilizará en las próximas 24hrs, traslade el equipo al área de uso. Recuerde que antes de ingresar el equipo al cuarto limpio debe sanitizar con alcohol al 70%.
15. Si el equipo/utensilio NO se utilizará en las próximas 24hrs, identifique el equipo limpio con el formulario F-SOP-F&E-22.02 Identificación de Equipo Limpio y trasládalo al cuarto de almacenaje de equipos. En el caso de los utensilios almacénelos en el área respectiva. Pegue la boleta al equipo o al utensilio en un lugar visible.
16. Si los Equipos NO se utilizarán después de siete días de haberse realizado la limpieza será necesario una NUEVA limpieza antes de utilizarlos.

II. Control de Cambios

III. Anexos

III.I Clasificación de los equipos de producción

	Área
Líneas Dedicadas	Manzatin (Sala 303-304) Clásico (Sala 111-112) Latitas (Sala 102-104)
Líneas No Dedicadas	Infantil (Sala 106-107) Cremas (Sala 113-400) Cosméticos (Sala 601)

DOC: F-SOP-F&E-22.04
 VERSIÓN: 03(11-05-2021)

5 de 5

6.3. Evidencia de la capacitación se brinda



**DEPARTAMENTO DE GESTION DE TALENTO
REGISTRO DE CAPACITACIÓN**

Clasificación de la Capacitación:

- Información General.
- Entrenamiento en el Puesto.
- Plan de Intercambio / Etapa 1 () 2 () 3 () 4 ().
- Función Clave:

Otro: _____

Tema:	validación de Limpieza de la Sacheteadora F-50P-FYE-22.04
Facilitador: Nombre y Firma (ISO)	paola Quiros Siles P. Quiros
Fecha:	07/10/2022
Duración:	Una hora
Forma de valoración de la eficacia:	Ejecución de la limpieza

PARTICIPANTES

NOMBRE COLABORADOR:	FIRMA: (ISO)
Leiner Loghan S.	LLoghan
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

6.4. Protocolo de Ejecución de Validación del Procedimiento (Manual) de limpieza general de equipos de manufactura y llenado de la planta de Laboratorios Zepol S. A.

LABORATORIOS ZEPOL, S.A.
PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE PROCESOS DE LIMPIEZA
CÓDIGO: PRO-LIM-2022-002 VERSIÓN 01

Protocolo de Validación de Procesos de Limpieza

**LIMPIEZA DE EQUIPO DE
LLENADO Y SELLADO DE
PRODUCTOS SEMISÓLIDOS EN
SACHET**

PRO-LIM-2022-002



LABORATORIOS
ZEPOL^{SA}

LABORATORIOS ZEPOL, S.A.
PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE PROCESOS DE LIMPIEZA
CÓDIGO: PRO-LIM-2022-002 VERSIÓN 01

Contenido

<i>Aprobación del Protocolo de Validación de Limpieza</i>	3
Objetivo	4
Alcance:.....	4
Justificación	4
Control de versiones	4
Descripción del Sistema.....	4
Descripción del Proceso de Limpieza	6
Documentación de Referencia.....	7
Responsabilidades	7
Parámetros y Atributos de Calidad	8
Metodología	8
Materiales Para Utilizar	10
Equipo de Medición.....	11
Requisitos de documentación	11
Manejo de Desviaciones	11
Criterios de Aceptación	12
Manejo de desviaciones.....	13
<i>Aprobación de la ejecución del protocolo de Validación de Limpieza</i>	14
Anexos	15

LABORATORIOS ZEPOL, S.A.
PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE PROCESOS DE LIMPIEZA
CÓDIGO: PRO-LIM-2022-002 VERSIÓN 01

Aprobación del Protocolo de Validación de Limpieza

Realizado por: Paola Quirós

<u>Servicios Técnicos</u> Departamento	<u>P. Quirós</u> Firma	<u>28/09/2022</u> Fecha
--	----------------------------------	-----------------------------------

Revisado por: Ronald Martínez

<u>Servicios Técnicos</u> Departamento	<u>R. Martínez</u> Firma	<u>28/09/2022</u> Fecha
--	------------------------------------	-----------------------------------

Revisado por: Hugo Monge

<u>Operaciones</u> Departamento	<u>H. Monge</u> Firma	<u>28/09/2022</u> Fecha
---	---------------------------------	-----------------------------------

Aprobado por: Heyner Rodríguez

<u>Dirección Técnica</u> Departamento	<u>H. Rodríguez</u> Firma	<u>04-10-2022</u> Fecha
---	-------------------------------------	-----------------------------------

Con mi firma doy fe que he aprobado todas y cada una de las partes que conforman este protocolo, cumpliendo con los criterios y requerimientos establecidos de acuerdo con los Procedimientos de Validación de Laboratorios Zepol S.A, estándares y cGMPs.

LABORATORIOS ZEPOL, S.A.
PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE PROCESOS DE LIMPIEZA
CÓDIGO: PRO-LJM-2022-002 VERSIÓN 01

Objetivo

Obtener evidencia documentada de que el proceso de limpieza del equipo empacadora (EMP-02), el cual es un equipo no dedicado, utilizado para el llenado y sellado de sachets de productos semisólidos; es el correcto y que producirá consistentemente resultados que cumplan con los criterios de aceptación preestablecidos.

Alcance:

Este protocolo aplica exclusivamente para el proceso de limpieza del equipo no dedicado EMP-02, utilizado para el llenado y sellado de productos semisólidos en la presentación de sachets, que es este proceso de validación se realizará con el producto Zepol Muscular 4 gramos (Sachet), debido a que este producto corresponde al peor caso para la limpieza de dicho equipo.

Justificación

La validación de este proceso de limpieza se realiza siguiendo el Procedimiento (Manual) de limpieza General de equipos de Manufactura y llenado como parte de las actividades establecidas en el Plan Maestro de Validación de la planta de Laboratorios Zepol S.A, así mismo se eligió el equipo no dedicado de llenado y sellado (Sacheteadora) EMP-02 ya que no ha sido validado y el producto de Zepol Deportista Muscular como el peor caso ya que en su formulación contiene salicilato de metilo, el cual es un medicamento insoluble en agua, que cuenta con fuerte olor y características organolépticas difíciles de eliminar durante la limpieza y sobre todo, porque no se puede utilizar en pacientes anticoagulados, con hipersensibilidad a alguno de los componentes e inclusive en aquellos pacientes sensibles al salicilato porque al ser de uso tópico puede causar afectaciones en la piel o inclusive intoxicaciones si se coloca una sobredosis en la piel. Se verificará documentalmente que este proceso de limpieza se realice siempre de la misma manera y que se obtengan siempre los resultados deseados.

Control de versiones

Versión	Fecha	Motivo del cambio
Versión 1	16/09/2022	Documento inicial

Descripción del Sistema

- Descripción del Producto

El producto Zepol Muscular 4 gramos (sachet) es un producto farmacéutico en forma de crema de uso tópico, que actúa como un fuerte analgésico, para el alivio de dolores musculares, golpes, torceduras y lesiones de origen deportivo. Alivia los músculos adoloridos y dolores reumáticos.

Se encuentra en presentaciones de 4g (sachet), 30g, 60g y 120 g.

LABORATORIOS ZEPOL, S.A.
PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE PROCESOS DE LIMPIEZA
CÓDIGO: PRO-LIM-2022-002 VERSIÓN 01

Fórmula Cualitativa:

FÓRMULA	
Ingrediente (Nombre común)	Porcentaje en la fórmula (%)
Salicilato de Metilo	26,00%
Eucalipto	3,00%
Menta	0,90%
Timol	0,1%

- Descripción del Equipo

La línea de llenado del Zepol Deportista Muscular 4gramos (Sachet), está formada por el equipo: Sacheteadora que permite que su llenado y sellado sea eficaz, de calidad y segura.

La sacheteadora marca Accutek y modelo 48-FFS-000 es un equipo que se utiliza para la formación, llenado y sellado de sachets.

El equipo tiene las siguientes características: dimensiones de 1450 x 850 x 2500 mm, un peso aproximado de 450 kg. Posee una velocidad de llenado de hasta 100 sobres/minuto, para volúmenes de entre 8 y 60 mL, y puede formar sachets con longitud de 30-180 mm, anchura de 30-90 mm y con un grosor de 0,4 mm. Posee un uso de voltaje de 220 V.



Imagen 1. Llenadora y Selladora EMP-02

DOC: F-SOP-F&E-07.01
VERSIÓN: 02 (06-04-2020)

5/37

LABORATORIOS ZEPOL, S.A.
PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE PROCESOS DE LIMPIEZA
CÓDIGO: PRO-LIM-2022-002 VERSIÓN 01

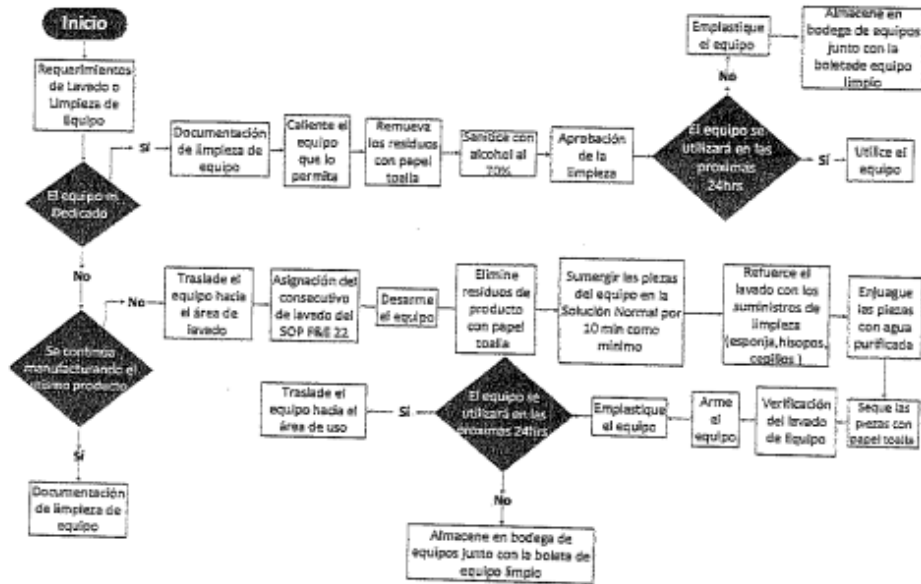
No de Identificación	Equipo	Función
EMP-02	Sacheteadora	Equipo que se utiliza para el llenado y sellado del producto

Descripción del Proceso de Limpieza

La descripción del proceso de limpieza se encuentra en forma detallada en:

- Procedimiento (Manual) general de limpieza de equipos de manufactura y llenado de la planta de Laboratorios ZEPOL S.A.

A continuación, se presenta mediante diagrama de flujo el procedimiento de limpieza que se realiza para los equipos dedicados y no dedicados de la planta de producción de Laboratorios Zepol S.A.:



DOC: F-SOP-F&E-07.01
 VERSIÓN: 02 (06-04-2020)

6/37

LABORATORIOS ZEPOL, S.A.
PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE PROCESOS DE LIMPIEZA
CÓDIGO: PRO-LIM-2022-002 VERSIÓN 01

Imagen 2. Diagrama de flujo del procedimiento de limpieza para equipos dedicados y no dedicados

Documentación de Referencia

Referencia	Código del Documento	Título
01	F-SOP-F&E-22.04	Procedimiento (Manual) de Limpieza general de equipos de Manufactura y Lienado

Responsabilidades

REQUERIMIENTOS	RESPONSABILIDADES
<ul style="list-style-type: none"> • Elaboración y ejecución de los protocolos de validación. • Análisis de los resultados obtenidos. • Entrenar al personal que participe en la ejecución del protocolo de validación. • Elaboración de los reportes finales de validación. 	Personal de Servicios Técnicos
<ul style="list-style-type: none"> • Facilitar el personal para ejecutar el procedimiento a validar. • Coordinar la ejecución del proceso de limpieza a validar. • Revisar los protocolos y reportes de validación. 	Jefaturas de Mantenimiento y Producción
<ul style="list-style-type: none"> • Aprobar los protocolos y reportes de validación. 	Director de Operaciones
<ul style="list-style-type: none"> • Aprobar los protocolos y reportes de validación. 	Dirección Técnica

LABORATORIOS ZEPOL, S.A.
 PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE PROCESOS DE LIMPIEZA
 CÓDIGO: PRO-LIM-2022-002 VERSIÓN 01

Parámetros y Atributos de Calidad

Operación	Parámetros de Calidad	Crítico "C" ó Referencia "R"	Atributos de Calidad	Crítico "C" ó No crítico "NC".
Limpieza de los Equipos	Presencia de residuos volátiles (alcohol)	C	-Ausencia de residuos de alcohol y otros componentes	C
	Apariencia física	C	-Libre de polvo	C
			-Paredes sin manchas de grasa	C
			-Libre de olores	NC
	Análisis microbiológico	C	≤ 100 UFC/placa	C

Metodología

- Verificación de los prerrequisitos:

Antes de llevar a cabo las actividades del proceso de validación de limpieza, se deben cumplir los siguientes prerrequisitos:

- Contar con el procedimiento (Manual) de limpieza general de los equipos de manufactura y llenado.

Manual	N° de Referencia
Procedimiento (Manual) de limpieza General de Equipos de Manufactura y Llenado	F-SOP-F&E-22.04

LABORATORIOS ZEPOL, S.A.
PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE PROCESOS DE LIMPIEZA
CÓDIGO: PRO-LIM-2022-002 VERSIÓN 01

-Racional:

Se requiere realizar la validación del proceso de limpieza del equipo de llenado de Zepol Deportista Muscular de 4gramos (Sachet), el cual corresponde a la Sacheteadora EMP-02; con el objetivo de garantizar la ausencia de contaminantes que puedan afectar el proceso de producción realizado en la planta de Laboratorios Zepol S.A.

Esta validación se realizará selectivamente al equipo de llenado que tenga contacto directo con el producto, ya que se considera que la ejecución de este procedimiento garantiza la limpieza del equipo, la cual se basa en mantener bajo control todos los parámetros críticos durante el proceso, para evitar la contaminación microbiana y la contaminación cruzada, ya sea de excipientes o principios activos de otros productos.

-Réplicas:

Para este ejercicio de validación de limpieza, se utilizará el equipo de llenado (EMP-02). Este equipo se limpiará según el procedimiento (manual) de limpieza general de equipos, en tres ocasiones consecutivas como mínimo (tres limpiezas), después de manufacturar el Zepol Deportista Muscular de 4gramos (Sachet).

Una vez que se haya ejecutado cada limpieza, se procederá a muestrear con un hisopo estéril, esto con la finalidad de ejecutar los análisis correspondientes. Estos muestreos se realizarán después de la limpieza y siete días después, para validar el tiempo de equipo limpio.

- Ejecución de las limpiezas:

- La limpieza del equipo se ejecutará de acuerdo con el procedimiento (manual) de limpieza general de equipos de manufactura y llenado F-SOP-MNF-22.04
- Durante la limpieza del equipo, el personal de Servicios Técnicos verificará el proceso con el fin de asegurar que se cumpla con los parámetros críticos del proceso de limpieza.
- Se recomienda que al menos dos personas diferentes realicen la limpieza del equipo, de esta forma se verificará la constancia del procedimiento entre diferentes operarios.
- Al finalizar el lavado de cada equipo de la validación, se debe de tomar tres muestras para el análisis correspondiente.
- En caso de que se presente alguna falla durante el procedimiento, se debe realizar el manejo de la situación de acuerdo con el SOP vigente de Eventos y Desviaciones de la planta.

- Plan de Muestreo:

Para la ejecución del presente ejercicio de validación del proceso de limpieza de los equipos de producción de Zepol Deportista Muscular 4 gramos (Sachet); se realizará el muestro una vez finalizado el procedimiento de la limpieza (tiempo cero) y otro muestreo siete días después de

LABORATORIOS ZEPOL, S.A.
PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE PROCESOS DE LIMPIEZA
CÓDIGO: PRO-LIM-2022-002 VERSIÓN 01

realizada la limpieza; además se realizará la limpieza del equipo sucio a los tres días de haberse utilizado, por lo que se tomarán del equipo la siguiente cantidad de muestras:

Tiempo cero

- Tres muestras para el análisis de presencia de residuos de compuestos volátiles (alcohol)
- Tres muestras para el análisis microbiológico

Siete días después de la limpieza

- Tres muestras para el análisis de presencia de residuos de compuestos volátiles (alcohol)
- Tres muestras para el análisis microbiológico

Las muestras se tomarán utilizando un hisopo (swap) estéril, pasándolo por la superficie del equipo, tal y como se indica en la siguiente figura:

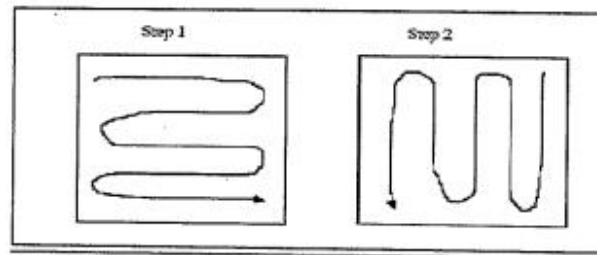


Figura 1. Guía de muestreo de la superficie de los equipos

- Evaluación física:

Se realizará una inspección olfativa y visual del equipo una vez finalizada la ejecución de las limpiezas, para asegurar que los equipos quedan limpios, sin la presencia de polvo, partículas extrañas y manchas de grasa, así como la ausencia de olores a los componentes del producto.

- Manejo de Resultados:

En el Laboratorio de Control de Calidad se realizará el análisis de cada una de las muestras, utilizando las técnicas de cromatografía de gases para las muestras volátiles y el análisis microbiológico correspondiente para las muestras de microbiología.

Los parámetros críticos del proceso de limpieza se verificarán con el fin de asegurar que proceso se ejecute de acuerdo con el procedimiento establecido. Estos se registrarán en el Anexo 3 "Verificación de Parámetros Críticos del Proceso de Limpieza del equipo (no dedicado) de llenado y sellado (Sacheteadora) de Zepol Deportista Muscular de 4 gramos".

Materiales Para Utilizar

Como insumos de limpieza y muestreo se utilizarán los siguientes materiales:

DOC: F-SOP-F&E-07.01
VERSIÓN: 02 (06-04-2020)

10/37

LABORATORIOS ZEPOL, S.A.
PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE PROCESOS DE LIMPIEZA
CÓDIGO: PRO-LIM-2022-002 VERSIÓN 01

- Equipo de protección personal: guantes y anteojos de seguridad
- Papel Toalla que no desprenda partículas
- Espátula
- Esponja
- Cepillo
- Alcohol Etilico al 70%
- Disolución desengrasante concentración normal.
- Hisopos estériles
- Bolsa plástica Transparente para residuos

Equipo de Medición

Instrumento de medición	Número de certificado de calibración	Fecha de vencimiento de la Calibración	Uso del instrumento en la calificación.	Firma del ejecutor y Fecha
Cromatógrafo de gases				

Requisitos de documentación

Toda información debe ser escrita de forma clara, con tinta negra. Cada entrada de datos debe estar acompañada de firma y fecha de quien realiza la actividad.

Todo error cometido en las entradas de datos debe ser corregido de la siguiente forma:

1. Tachar con una línea sobre el dato permitiendo que el dato original pueda ser leído.
2. Colocar el dato correcto al lado o referenciado en caso de no contar con espacio suficiente.
3. Firmar y fechar la corrección.

El uso de formatos adicionales debe estar autorizado por los revisores y aprobadores del protocolo.

Toda la documentación es custodiada por el área de Servicios Técnicos.

Manejo de Desviaciones

Si durante la ejecución de este ejercicio del protocolo de validación de limpieza se presenta una situación que modifique lo indicado en este protocolo, se debe completar el formato de desviaciones e investigar lo acontecido. Una vez completado el formato de desviación, este debe ser revisado y aprobado por los revisores y aprobadores de este protocolo.

DOC: F-SOP-F&E-07.01
 VERSIÓN: 02 (06-04-2020)

11/37

LABORATORIOS ZEPOL, S.A.
PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE PROCESOS DE LIMPIEZA
CÓDIGO: PRO-LIM-2022-002 VERSIÓN 01

Cuando la desviación se cataloga como crítica, se debe detener el proceso y cerrar la investigación. Hasta que la desviación esté cerrada, este proceso de calificación no puede continuar.

Mientras que cuando la desviación se clasifique como mayor o menor se puede continuar el proceso de calificación y corregir la desviación de forma paralela; sin embargo, el protocolo de validación no puede ser cerrado hasta que la desviación se encuentre cerrada.

Criterios de Aceptación

A continuación, se detallan los criterios de aceptación para este proceso de validación de limpieza:

Prueba	Criterios de Aceptación
Análisis cromatográfico	Ausencia de residuos de alcohol
Inspección Física	Ausencia de partículas y manchas de grasa
Inspección Olorífica	Ausencia de algún olor característico
Análisis de Microbiología	Cumple con los criterios microbiológicos (≤ 100 UFC/placa para Bacterias, Hongos y Levaduras)

LABORATORIOS ZEPOL, S.A.
PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE PROCESOS DE LIMPIEZA
CÓDIGO: PRO-LIM-2022-002 VERSIÓN 01

Manejo de desviaciones

Las desviaciones que se produzcan durante la ejecución de la validación del proceso de limpieza del equipo no dedicado de llenado y sellado (Sacheteadora) de productos semisólidos, deben aparecer en la siguiente tabla y ser documentadas de acuerdo con SOP de Manejo de Eventos y Desviaciones de la planta.

ID Desviación	Descripción	Clasificación	Acción por tomar

LABORATORIOS ZEPOL, S.A.
PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE PROCESOS DE LIMPIEZA
CÓDIGO: PRO-LIM-2022-002 VERSIÓN 01

Aprobación de la ejecución del protocolo de Validación de Limpieza

Realizado por: Paola Quirós

_____	_____	_____
<i>Departamento</i>	<i>Firma</i>	<i>Fecha</i>

Revisado por: Ronald Martínez

_____	_____	_____
<i>Departamento</i>	<i>Firma</i>	<i>Fecha</i>

Revisado por: Hugo Monge

_____	_____	_____
<i>Departamento</i>	<i>Firma</i>	<i>Fecha</i>

Aprobado por: Heyner Rodríguez

_____	_____	_____
<i>Departamento</i>	<i>Firma</i>	<i>Fecha</i>

Con mi firma doy fe que he aprobado todas y cada una de las partes que conforman este protocolo, cumpliendo con los criterios y requerimientos establecidos de acuerdo con los Procedimientos de Validación de Laboratorios Zepol S.A, estándares y cGMPs.

LABORATORIOS ZEPOL, S.A.
PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE PROCESOS DE LIMPIEZA
CÓDIGO: PRO-LIM-2022-002 VERSIÓN 01

Anexos

Anexo 1. Entrenamiento del personal involucrado en el ejercicio de validación.

Anexo 2. Verificación de los parámetros críticos del proceso de limpieza del equipo no dedicado de llenado y sellado. (Sacheteadora) de Zepol Deportista Muscular 4 gramos

Anexo 3. Muestreo para los análisis de control de calidad de las limpiezas realizadas.

Anexo 4. Tabla de los resultados obtenidos en la validación de limpieza.

Anexo 1.

Entrenamiento del personal involucrado en el ejercicio de validación.

Anexo 2.

Verificación de los parámetros críticos del proceso de limpieza del equipo no dedicado de llenado y sellado (Sacheteadora)

LABORATORIOS ZEPOL, S.A.
 PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE PROCESOS DE LIMPIEZA
 CÓDIGO: PRO-LIM-2022-002 VERSIÓN 01

Verificación de los parámetros críticos del proceso de limpieza del equipo no dedicado
 de llenado y sellado de productos semisólidos (Sacheteadora)

Limpieza de Equipos: EMP-02 Fecha: 07/10/2022

- Primera Limpieza
- Segunda Limpieza
- Tercera Limpieza

Verificación del método de Limpieza

Sacheteadora (EMP-02)				
ítem	Procedimiento de la ejecución de la Manufactura	Parámetro crítico del proceso	Realizado por	Verificado por
(....)	Traslade el equipo hacia el área de lavado	N/A	LLoghan 07-10-22	P. Quiros 07/10/2022
(....)	Solicite el Consecutivo de Limpieza de Equipos (F-SOP-F&E -22.06) y documente en el formulario (F-SOP-F&E -22.01) la limpieza a realizar	N/A	LLoghan 07-10-22	P. Quiros 07/10/2022
(....)	Asegúrese de tener disponible todos los productos y suministros de limpieza para lavado como: solución desengrasante, cepillos, hisopos, papel toalla y esponja. Además, como medida de seguridad debe asegurarse usar guantes y anteojos de seguridad, y hacer la limpieza con ventilación adecuada	N/A	LLoghan 07-10-22	P. Quiros 07/10/2022
(....)	Solicite al técnico de mantenimiento o una persona debidamente capacitada, la colaboración	N/A	LLoghan 07-10-22	P. Quiros 07/10/2022

DOC: F-SOP-F&E-07.01
 VERSIÓN: 02 (06-04-2020)

18/37

LABORATORIOS ZEPOL, S.A.
 PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE PROCESOS DE LIMPIEZA
 CÓDIGO: PRO-LIM-2022-002 VERSIÓN 01

	para desarmar la tubería de trasiego y bomba de llenado.			
(....)	Retire los residuos de producto o materia prima con papel toalla de las piezas o partes del equipo Debe recoger todo desecho generado y depositario en una Bolsa transparente e identificada (F-SOP-MNF-02.01).	N/A	LLoghan ① 10 e 07-10-22	P. Quirós 07/10/2022
(....)	Proceda a utilizar una esponja y Solución Normal para remover los residuos de las partes del equipo que no se pueden sumergir	N/A	LLoghan 07-10-22	P. Quirós 07/10/2022
(....)	Proceda a sumergir las piezas del equipo en la Solución Normal por diez minutos como mínimo.	Tiempo (min) : <u>10 min</u>	LLoghan 07-10-22	P. Quirós 07/10/2022
(....)	Refuerce el lavado de las piezas y partes del equipo con suministros como: esponjas, hisopos y cepillos realizando una fricción mecánica	N/A	LLoghan 07-10-22	P. Quirós 07/10/2022
(....)	Enjuague las piezas y partes del equipo/utensilio con suficiente agua purificada, dependiendo del producto o materia prima utilizada, use agua caliente si fuese necesario		LLoghan 07-10-22	P. Quirós 07/10/2022
(....)	Proceda a secar las piezas y partes del equipo con papel toalla para asegurar que no queden partículas. Asegúrese de que queden bien secas.	N/A	LLoghan 07-10-22	P. Quirós 07/10/2022
(....)	Solicite a Calidad la verificación de la limpieza del equipo o utensilios formulario	N/A	LLoghan 07-10-22	P. Quirós 07/10/2022

DOC: F-SOP-F&E-07.01
 VERSIÓN: 02 (06-04-2020)

19/37

① Error en dato 07-10-22 LLoghan

LABORATORIOS ZEPOL, S.A.
 PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE PROCESOS DE LIMPIEZA
 CÓDIGO: PRO-LIM-2022-002 VERSIÓN 01

	(F-SOP-F&E22.01) y complete el formulario (F-SOP-F&E22.02) Identificación de Equipo Limpio.			
(....)	Solicite al técnico de mantenimiento o persona debidamente capacitada, la colaboración para el armado del equipo	N/A	LLoghan 07-10-22	P. Quiros 07/10/2022
(....)	Proceda a cubrir el equipo/utensilio con plástico adhesivo.	N/A	LLoghan 07-10-22	P. Quiros 07/10/2022
(....)	<input type="checkbox"/> Si el equipo/utensilio se utilizará en las próximas 24hrs, traslade el equipo al área de uso. Recuerde que antes de ingresar el equipo al cuarto limpio debe sanitizar con alcohol al 70%. <input checked="" type="checkbox"/> Si el equipo NO se utilizará en las próximas 24hrs, identifique el equipo limpio con el formulario F-SOP-F&E-22.02 Identificación de Equipo Limpio y trasládalo al cuarto de almacenaje de equipos. Pegue la boleta al equipo o al utensilio en un lugar visible.	N/A	LLoghan 07-10-22	P. Quiros 07/10/2022

DOC: F-SOP-F&E-07.01
 VERSIÓN: 02 (06-04-2020)

20/37

Anexo 3.

Muestreo para los análisis de control de calidad de las limpiezas realizadas

LABORATORIOS ZEPOL, S.A.
 PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE PROCESOS DE LIMPIEZA
 CÓDIGO: PRO-LIM-2022-002 VERSIÓN 01

Muestreo para análisis de control de calidad para las pruebas de detección de compuestos volátiles (alcohol) y pruebas microbiológicas

Limpieza de Equipos: <u>EMP-02</u>	Fecha: <u>07/10/2022</u>
---	---------------------------------

- Primera Limpieza
- Segunda Limpieza
- Tercera Limpieza

Muestreo de la Sacheteadora EMP-02 Tiempo cero		
Pruebas de detección de compuestos volátiles (alcohol)		
Muestra	Muestra tomada por	Fecha
1	P. Quiros 07/10/2022	07/10/2022
2	P. Quiros 07/10/2022	07/10/2022
3	P. Quiros 07/10/2022	07/10/2022
Pruebas Microbiológicas		
Muestra	Muestra tomada por	Fecha
1	P. Quiros	07/10/2022
2	P. Quiros	07/10/2022
3	P. Quiros	07/10/2022

Muestreo de la Sacheteadora EMP-02 Siete Días		
Pruebas de detección de compuestos volátiles (alcohol)		
Muestra	Muestra tomada por	Fecha
1	P. Quiros	14/10/2022
2	P. Quiros	14/10/2022
3	P. Quiros	14/10/2022

DOC: F-SOP-F&E-07.01
 VERSIÓN: 02 (06-04-2020)

28/37

LABORATORIOS ZEPOL, S.A.
PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE PROCESOS DE LIMPIEZA
CÓDIGO: PRO-LIM-2022-002 VERSIÓN 01

Pruebas Microbiológicas		
Muestra	Muestra tomada por	Fecha
1	P. Quirós	14/10/2022
2	P. Quirós	14/10/2022
3	P. Quirós	14/10/2022

Anexo 4.
**Tabla de los resultados obtenidos en la
validación de limpieza**

LABORATORIOS ZEPOL, S.A.
PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE PROCESOS DE LIMPIEZA
CÓDIGO: PRO-LIM-2022-002 VERSIÓN 01

Tabla de Resultados - Inspección visual y resultados de la limpieza de los equipos

Limpieza de Equipos: <u>EMP-02</u>	Fecha: <u>21/10/2022</u>
---	---------------------------------

- Primera Limpieza
- Segunda Limpieza
- Tercera Limpieza

Equipo	Pieza o parte del equipo	Libre de Producto y de alcohol	Libre de polvo y partículas	Libre de Manchas de Grasa	Libre de Olores	Análisis microbiológico	Conforme / No Conforme	Verificado por
EMP-02	Toiva	libre de producto y de alcohol	libre de polvo y partículas	libre de manchas de grasa	libre de olores	conforme	conforme	P. Quiros 21/10/2022
	Boquillas	libre de producto y de alcohol	libre de polvo y partículas	libre de manchas de grasa	libre de olores	conforme	conforme	P. Quiros 21/10/2022
	Planchas	libre de producto y de alcohol	libre de polvo y partículas	libre de manchas de grasa	libre de olores	conforme	conforme	P. Quiros 21/10/2022