

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE FARMACIA



TÍTULO DEL PROYECTO:

Desarrollo del proceso de validación de limpieza de las instalaciones de los cuartos limpios de la Planta de Producción de Laboratorio Zepol S.A., para garantizar el control y cumplimiento de las normas de correcta fabricación.

Nombre del estudiante:

Leticia Isabel Brenes Redondo

Tutor profesional:

Dr. Ronald Martínez Dormond

Año 2024

Modalidad de internado en Farmacia Industrial para optar por el grado de Licenciatura en Farmacia

I. Agradecimiento

Quiero iniciar agradeciendo a Dios por permitirme llegar hasta este momento de mi etapa Universitaria, por llenarme de tantas bendiciones durante estos años y darme tanta fortaleza cuando quería desistir.

Quiero darle gracias a mi familia, a mis papás por darme la oportunidad económica de poder estudiar, por todo el sacrificio que hicieron por mí, por siempre brindarme su apoyo incondicional en los momentos difíciles, por cuidarme siempre, han sido parte de mi inspiración y mis ganas de superarme. A mis hermanos Dennis, Marianella y Diego su apoyo constante han sido el pilar fundamental en cada etapa de mi vida y por siempre guiarme para ser cada día mejor persona.

Agradecerle a mi novio Pablo Durán por siempre estar para mí cuando más necesitaba, por apoyarme en todo, y ser mi respaldo emocional durante estos años, además de recordarme cada día que soy capaz de todo lo que me proponga y ser mi aliento de superación.

Al concluir esta etapa de mi vida, quiero expresar mi más sincero agradecimiento a quienes estuvieron conmigo a lo largo de la carrera apoyándome, ayudándome y pasando todas esas noches de desvelo, estrés y cansancio a Mikzel González, Karina Rodríguez, Natalia Vargas, Melany Vargas y Stephania Salazar otros más con quienes compartí en varios cursos, por la motivación y los momentos de desafío.

Agradezco a mi tutor el Doctor Ronald Martínez por brindarme su apoyo, su guía experta, paciencia, sabios consejos, y sus valiosos comentarios han enriquecido mi investigación de manera significativa.

Asimismo, quiero extender mi agradecimiento a Laboratorio Zepol, a Emmanuel González por enseñarme tanto en el Laboratorio de I&D por la paciencia y sus valiosos comentarios. Arlin Alfaro por ayudarme tanto en todo el proceso de investigación, en todo el apoyo que me dio y sobre todo el conocimiento del cual aprendí mucho. A Don Heyner, Asdrúbal, Alejandra, Daniel, Steven, Luis, Evelyn, Marcela, a todos ustedes mi más sincero agradecimiento, este logro no hubiera sido posible sin su valiosa colaboración y apoyo.

II. Dedicatoria

A Dios y a la Virgen de los Ángeles por darme la vida, darme la oportunidad de estudiar esta carrera, darme la fuerza y las ganas de seguir luchando por mis sueños.

Además, dedico este trabajo a mis padres, cuyo amor incondicional y apoyo contante han sido mi mayor inspiración y motivación a lo largo de este viaje académico, gracias por todo los amo mucho.

III. Tabla de contenidos

I. Agradecimiento.....	2
II. Dedicatoria.....	4
III. Tabla de contenidos.....	5
IV. Tabla de figuras.....	8
V. Tablas.....	9
VI. Abreviaturas.....	10
CAPÍTULO I – INTRODUCCIÓN.....	11
1.1. Introducción.....	12
1.2. Justificación.....	13
1.3. Objetivos.....	15
1.3.1. Objetivo general.....	15
1.3.1.1. Desarrollar el proceso de validación de los procedimientos de limpieza de las instalaciones de los cuartos limpios de la planta de producción de Laboratorios Zepol S.A., con el propósito de garantizar que se cumplan con los requerimientos de limpieza de estas áreas.	15
1.3.2. Objetivo específico.....	16
1.3.2.1. Identificar los puntos críticos de control por medio de un análisis de riesgo para el diseño de estrategias de validación de limpieza de los cuartos limpios en la planta de producción del Laboratorio Zepol S.A.	16
1.3.2.2. Realizar los protocolos de validación de las labores de limpieza de las instalaciones en los cuartos limpios de la planta de producción del Laboratorio Zepol S.A., para la verificación que el nivel de higiene requerido se mantiene según las Buenas Prácticas de Manufactura.	16
1.3.2.3. Comprobar que las pruebas microbiológicas obtenidas en el proceso de limpieza garanticen mediante la validación realizada por el Departamento de Servicios Técnicos condiciones óptimas que eviten la contaminación microbiana, la contaminación cruzada entre productos en el área de producción de Laboratorio Zepol S.A.	16
CAPÍTULO II – MARCO REFERENCIAL.....	17
2.1 Áreas limpias de producción.....	18
2.1.1 Categorías de las salas limpias.....	18
2.2 Contaminación en cuartos limpios.....	19
2.2.1 Causas de contaminación.....	19
2.2.2 Contaminación cruzada.....	19

2.2.3	Tipos de contaminación cruzada	19
2.3	Validación	20
2.3.1	Importancia de la validación en la industria farmacéutica.	20
2.3.2	Tipos de validación	21
2.3.2.1	Validación prospectiva	21
2.3.2.2	Validación concurrente	21
2.3.2.3	Validación retrospectiva	22
2.3.3	Validación de procedimientos de limpieza	22
2.3.4	Procedimiento operativo estándar (SOP)	22
2.3.5	Criterios de aceptación	23
2.4	Agentes químicos de limpieza	23
2.4.1	Agente desinfectante o sanitizante	23
2.4.2	Agente desengrasante	24
2.4.3	Agentes químicos más utilizados	24
2.4.3.1	Amonios cuaternarios.....	24
2.5	Métodos microbiológicos	24
2.5.1	Muestreo de partículas viables.....	24
2.5.1.1	Sistema de aire superficial.....	25
2.5.2	Muestreo de superficies	25
CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO		27
3.1.	Especificación operacional de las actividades y tareas a realizar	28
3.2.	Métodos y materiales por utilizar.....	30
3.2.1	Según el propósito.....	30
3.2.2	Según el método de la investigación	31
3.2.3	Según la técnica de investigación	31
3.2.4	Según el lugar de la investigación.....	32
3.2.5	Según la relación del tiempo.....	32
3.2.6	Según la secuencia del estudio.....	32
3.2.7	Según la relación con el problema	33
3.2.8	Criterio para la selección del tipo de estudio	33
3.2.9	Universo.....	34
3.2.10	Muestra.....	34
3.2.11	Determinación de los plazos o calendarios de actividades.....	35

3.2.12	Determinación de los recursos necesarios	38
3.2.13	Estructura organizativa y de gestión del proyecto.	39
3.2.14	Factores externos condicionantes.....	41
CAPÍTULO VI - LOGROS Y RECOMENDACIONES		43
4.1	Logros del proceso	44
4.2.1.1	Agentes químicos	53
4.2.2.1	Descripción de instalaciones.....	54
4.2.3.1	Parámetros del proceso y atributos de calidad	55
4.2.4.1	Réplicas	57
4.2.5.1	Evaluación física	58
4.2	Recomendaciones.....	71
CAPÍTULO V – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS		73
5.1.	Referencias	74
CAPÍTULO VI – ANEXOS		79
6.1	Anexos.....	80
Anexo 1. Bitácora semanal de las actividades realizadas durante el internado en Laboratorio Zepol S.A. durante el periodo de enero a junio 2024.		80
Anexo 2. Protocolo de validación de procesos de limpieza y desinfección de áreas para producción.		90
Anexo 3. Reporte de validación de procesos de limpieza y desinfección de áreas para producción.		91
Anexo 4. Hoja de capacitación al personal involucrada en la validación de limpieza de la planta de producción del Laboratorio Zepol		92
Anexo 5. Mapa de muestreo de los cuartos limpios a validar.....		93
Anexo 6. Resultados de las placas de partículas viables de la limpieza menor antes y después de la limpieza en cada uno de los cuartos realizada la validación.....		94
Anexo 8. Resultados de las placas de superficies de la limpieza menor antes y después de la limpieza en cada uno de los cuartos realizada la validación.		95
Anexo 9. Resultados de las placas de superficies de la limpieza mayor antes y después de la limpieza en cada uno de los cuartos realizada la validación.		95

IV. Tabla de figuras

Figura 1. Diagrama del desarrollo del proceso para el cumplimiento de los objetivos.	33
Figura 2. Organigrama de las partes involucradas en el trabajo final de graduación del Laboratorio Zepol.	40

V. Tablas

Tabla 1. Clasificación ISO de las salas limpias en función del tamaño y la cantidad de partículas. 18	18
Tabla 2. Descripción de las actividades realizadas en el desarrollo del Trabajo Final de Graduación, según cada departamento..... 29	29
Tabla 3. Cronograma de actividades para el desarrollo del proyecto en el período del internado. .. 36	36
Tabla 4. Puntaje para la selección de puntos críticos de muestreo. 45	45
Tabla 5. Matriz de riesgo para la elección del punto crítico de control preproducción..... 46	46
Tabla 6. Matriz de riesgo para la elección del punto crítico de control postproducción. 49	49
Tabla 7. Agentes químicos utilizados en la validación de limpieza y desinfección..... 53	53
Tabla 8. Descripción de las instalaciones de los cuartos limpios a validar. 54	54
Tabla 9. Parámetros y atributos de calidad que se evaluarán en la operación de limpieza de instalaciones. 56	56
Tabla 10. Cuartos limpios donde se realizará la validación de limpieza mayor y menor 57	57
Tabla 11. Resultados de las validaciones de las 3 réplicas realizadas de la limpieza menor. 59	59
Tabla 12. Resultados de las validaciones de las 3 réplicas realizadas de la limpieza mayor..... 62	62
Tabla 13. Resultados obtenidos en los muestreos para análisis de control de calidad para las pruebas microbiológicas limpieza menor. 66	66
Tabla 14. Resultados obtenidos en los muestreos para análisis de control de calidad para las pruebas microbiológicas limpieza mayor. 68	68

VI. Abreviaturas

BPM: Buenas prácticas de Manufactura.

FDA: Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos).

TFG: Trabajo Final de Graduación.

CMD: Desarrollo y manufactura por contrato.

UFC: Unidades formadoras de colonias.

AMEF: Análisis del modo y efecto de falla.

PRN: Número de prioridad del riesgo.

CAPÍTULO I – INTRODUCCIÓN

1.1. Introducción

Los laboratorios farmacéuticos son establecimientos dedicados a la manufactura y desarrollo de productos, ya sean fármacos, cosméticos o productos naturales; donde un requisito indispensable es el seguimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura. Por lo que existe la necesidad de validar todas las fases de fabricación para garantizar la calidad y confiabilidad de los métodos, equipos y procesos, además de asegurar que los productos cumplan con la normativa y los estándares ambientales para cada área de producción ¹.

Las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) son un conjunto de principios y pautas establecidos para asegurar que los productos sean producidos, procesados y manipulados de manera segura y consistente, manteniendo altos estándares de calidad. Las BPM incluyen diversos aspectos, como la higiene personal, la limpieza de las instalaciones, el control de materias primas, el seguimiento de procesos, el control de calidad, el almacenamiento y la distribución adecuada ¹.

La limpieza es un requisito fundamental y obligatorio por las agencias reguladoras como la FDA, para todo Laboratorio farmacéutico. Este proceso busca disminuir considerablemente el contenido de partículas contaminantes a un límite aceptable, esto con el objetivo de controlar que posibles contaminantes no alteren las condiciones en la manufactura y/o calidad de los productos del Laboratorio Zepol S. A. Para dicha evaluación se cuenta con el Departamento de Control de Calidad, donde se realizan monitoreos ambientales de control microbiológico de los cuartos limpios.

La FDA es una poderosa agencia gubernamental estadounidense, la cual en 1993 declaró que el objetivo de cualquier proceso de validación es demostrar con datos científicos que el sistema siempre trabaja como se esperaba y que en condiciones normales produce un resultado que siempre cumple con las especificaciones predeterminadas.

La validación de un proceso se define como “la evidencia documentada, la cual proporciona un alto grado de seguridad que un proceso específico resultará consistentemente en un producto que reúne sus especificaciones predeterminadas y sus características de calidad”². Además, es importante mencionar que su objetivo es demostrar que un proceso se encuentra en los límites específicos aceptados y que, por lo tanto, cumple con los requerimientos establecidos. La validación de limpieza debe asegurar que los equipos y las instalaciones estén libres de residuos o microorganismos y así poder mitigar el riesgo de una contaminación cruzada o microbiana².

El “peor caso” se determina mediante una evaluación de riesgos que se puedan presentar y que se consideren como el resultado más grave posible que se puede encontrar, en él se mide el potencial del efecto, el impacto, causas potenciales, categoría del riesgo para posteriormente determinar el plan de acción¹⁷.

Por lo tanto, teniendo en cuenta la importancia de las validaciones en toda industria farmacéutica y lo crucial que son para asegurar la conformidad con los estándares de limpieza exigidos en las normativas en el siguiente trabajo de investigación se pretende desarrollar el proceso de validación de los procedimientos de limpieza de las instalaciones de los cuartos limpios de la planta de producción de Laboratorios Zepol S.A., con el propósito de garantizar que cumpla con los requerimientos de limpieza de estas áreas.

1.2. Justificación

La finalidad de este proyecto se centra en la validación de los procesos de limpieza utilizados en las instalaciones de los cuartos limpios de la planta de producción del Laboratorio Zepol S.A. La naturaleza de este proyecto es identificar oportunidades de mejora en el proceso de limpieza para optimizar la reproducibilidad y la efectividad, contribuyendo así a la excelencia operativa y a la calidad de los resultados en el Laboratorio.

Por lo tanto, se busca desarrollar y aplicar el cumplimiento de una validación de limpieza utilizando herramientas de altos estándares de calidad para definir el “peor caso” y los puntos críticos de muestreo y así determinar si genera resultados óptimos para el Laboratorio y lograr garantizar ambientes controlados y el cumplimiento de la normativa para una eficiencia operativa en el Departamento de Producción.

Laboratorios Zepol S.A., es una importante industria farmacéutica de Costa Rica que se fundó en 1950, por el Dr. Luis Alejandro López farmacéutico venezolano. A lo largo de sus 74 años de fundación ha obtenido varias certificaciones por la FDA, Esencial Costa Rica, ISO 9001, ISO 14001, entre otros. Esta empresa nacional cuenta con sobresalientes productos en el mercado costarricense como lo es el Zepol Ungüento Resfríos Adulto, Zepol Muscular, Manzatín-E, dispositivos médicos no clasificables, entre muchos más los cuales son distribuidos en Centro América, Cuba y Estados Unidos. Además, el Laboratorio a través de su departamento CMD brinda servicios de manufactura y desarrollo de productos con necesidades específicas a terceros ⁴.

El desarrollo del presente proyecto tiene lugar en el Departamento de Producción del Laboratorio Farmacéutico Zepol S.A., el cual se ubica en San José, Curridabat, Cipreses, Costa Rica. Se requerirá información importante y confidencial de los Departamentos de Servicios Técnicos, Control de Calidad, personal de microbiología y la colaboración adicional del personal a cargo de la empresa, principalmente la jefatura de Dirección Técnica ⁴.

Se busca generar un aporte al área de producción sobre las posibles consecuencias ocasionadas por agentes externos que puedan provocar una contaminación cruzada o microbiana, que pueda representar un riesgo para la salud y por la cual se garantice una efectividad en la producción de los productos, es por eso que su relevancia social radica en la necesidad por parte de la población en acceder a medicamentos y cosméticos seguros, eficaces y que cuenten con los estándares de calidad, que certifiquen que su efecto terapéutico en la población.

Como parte de este proyecto, se elaborará el protocolo de validación que contará con la evidencia documentada, donde se indica la metodología a seguir para el muestreo de los resultados obtenidos y las pruebas a realizar para garantizar la eficiencia de los métodos de limpieza evaluados. Los resultados de la validación se indicarán y discutirán en el reporte de validación.

Por lo tanto, dicho procedimiento surge de lo fundamental y obligatorio que son los procedimientos de validación en todo Laboratorio farmacéutico, esta práctica radica en la necesidad de mantener condiciones ambientales óptimas y una importante efectividad de los procesos donde se garantiza la eliminación de contaminantes que podrían comprometer la calidad de los productos, contribuyendo a la fiabilidad, consistencia de resultados positivos, mitigando riesgos asociados a la contaminación y fortaleciendo la confianza en los procedimientos operativos del Laboratorio ³.

Con dicha investigación, tanto el interno universitario como la empresa farmacéutica obtendrán beneficios. Al interno, ya que le genera una gran experiencia, y conocimiento de las diferentes tareas que se ejercen los diferentes departamentos de una Industria Farmacéutica. Se extiende los beneficios para la organización del Laboratorio Zepol S.A., al ejecutar la validación permitiendo al departamento de Servicios Técnicos mantener una continuidad en la actualización de protocolos de limpieza en los cuartos limpios y a la planta de producción mantener áreas con un ambiente más confiable.

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo general

1.3.1.1. Desarrollar el proceso de validación de los procedimientos de limpieza de las instalaciones de los cuartos limpios de la planta de producción de Laboratorios Zepol S.A.,

con el propósito de garantizar que se cumplan con los requerimientos de limpieza de estas áreas.

1.3.2. Objetivos específicos

1.3.2.1. Identificar los puntos críticos de control por medio de un análisis de riesgo para el diseño de estrategias de validación de limpieza de los cuartos limpios en la planta de producción del Laboratorio Zepol S.A.

1.3.2.2. Realizar los protocolos de validación de las labores de limpieza de las instalaciones en los cuartos limpios de la planta de producción del Laboratorio Zepol S.A., para la verificación que el nivel de higiene requerido se mantiene según las Buenas Prácticas de Manufactura.

1.3.2.3. Comprobar que las pruebas microbiológicas obtenidas en el proceso de limpieza garanticen mediante la validación realizada por el Departamento de Servicios Técnicos condiciones óptimas que eviten la contaminación microbiana, la contaminación cruzada entre productos en el área de producción de Laboratorio Zepol S.A.

CAPÍTULO II – MARCO REFERENCIAL

2.1 Áreas limpias de producción

Una sala o cuarto limpio es un área científicamente utilizada de manera que minimice la introducción, generación, retención de partículas. Para garantizar condiciones limpias en los laboratorios donde se realizan productos farmacéuticos, por lo tanto, es importante conocer los principales factores para el control, operación y desinfección de los cuartos limpios. Los parámetros como la temperatura, humedad, el de flujo de aire, movimiento del aire y presión deben estar controlados según especificaciones ⁵.

2.1.1 Categorías de las salas limpias

La normativa ISO 14644 es un estándar único de clasificación de la concentración particular ambiental y la cual clasifican las zonas de trabajo de una sala blanca en diferentes grados según el número de partículas suspendidas en el ambiente, por lo que contempla la clasificación de las salas limpias en función de la limpieza del aire, lo que en la siguiente tabla se demuestra las diferentes clases de salas limpias según el número máximo de partículas por metro cúbico ⁶.

Tabla 1. Clasificación ISO de las salas limpias en función del tamaño y la cantidad de partículas.

Clase	Máximo de partículas / m ³					
	≥0.1 μm	≥0.2 μm	≥0.3 μm	≥0.5 μm	≥1 μm	≥5 μm
ISO 1	10	2				
ISO 2	100	24	10	4		
ISO 3	1,000	237	102	35	8	
ISO 4	10,000	2,370	1,020	352	83	
ISO 5	100,000	23,700	10,200	3,520	832	29
ISO 6	1,000,000	237,000	101,000	35,200	8,320	293
ISO 7				352,000	83,200	2,930
ISO 8				3,520,000	832,000	29,300

Fuente: Elaboración propia, con base referencial en la norma ISO 14644-1:2015.

2.2 Contaminación en cuartos limpios

2.2.1 Causas de contaminación

Las fuentes de contaminación presentes en el proceso de fabricación, almacenamiento y distribución de los productos farmacéuticos son diversas y pueden incluir materias primas que pueden ser contaminadas con microorganismos e impurezas ⁸, por lo tanto, algunas de las causas más comunes son:

- Limpieza inadecuada de infraestructura, materiales, y utensilios la cual puede resultar la transferencia de residuos.
- Condiciones ambientales en el área de producción como la temperatura y humedad puede influir en la proliferación de microorganismos.
- La higiene y el uso inadecuado del uniforme de áreas limpias, así como el lavado de manos inadecuado ⁷.

2.2.2 Contaminación cruzada

La contaminación cruzada se refiere al movimiento accidental de sustancias químicas, microorganismos u otros contaminantes de una superficie o material contaminado a otro originalmente limpio, la contaminación cruzada puede ocurrir durante la manipulación, preparación o almacenamiento de materias primas o productos farmacéuticos, lo cual perjudica la calidad ⁸.

2.2.3 Tipos de contaminación cruzada

La contaminación cruzada tiene dos tipos:

- Externo: Es la contaminación externa que puede ocurrir por contaminantes físicos, químicos y microbiológicos cuando entran en contacto con sustancias o productos durante su fabricación, almacenamiento o transporte.
- Interno: Es la contaminación que se produce cuando una materia prima o principios activos entran en contacto entre sí esto se da dentro del mismo entorno lo cual compromete su calidad de los productos ⁹.

2.3 Validación

Es la evidencia documental de que un procedimiento que conducirá, a un alto grado de seguridad, la obtención de resultados precisos y exactos dentro de las especificaciones y los atributos de calidad previamente establecidos. En la industria farmacéutica actualmente se encuentran métodos, normas y procedimientos para la elaboración de sus productos. La FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) exige tener información documentada de cada uno de los métodos analíticos empleados ¹⁰.

2.3.1 Importancia de la validación en la industria farmacéutica.

La importancia radica en el requisito esencial de la validación en una industria farmacéutica lo cual es un requisito esencial establecido por agencias regulatorias como la FDA, cumplir con los estándares de validación es crucial para asegurar el cumplimiento de las normativas y estándares de calidad que garanticen la calidad. Además, se asegura que los procesos de fabricación y almacenamiento sean controlados y reproducibles. Un aspecto importante es la reducción de riesgos, la validación ayuda a identificar y mitigar posibles riesgos asociados con los procesos y sistemas utilizados lo cual ayudan a corregir posibles desviaciones y así evitar el riesgo de errores o fallos que comprometan la validación ¹⁰.

2.3.2 Tipos de validación

La validación en la industria farmacéutica juega un papel crucial en garantizar la calidad y la seguridad de los productos farmacéuticos, por lo tanto, existen diferentes enfoques para llevar a cabo la validación los cuales representan diferentes momentos en el ciclo de vida de producción y están diseñados para abordar distintas necesidades.

2.3.2.1 Validación prospectiva

Durante la etapa de desarrollo, se realiza la validación prospectiva mediante un análisis de riesgos del proceso de producción, que se divide en pasos individuales. Luego, estos pasos se evalúan a la luz de la experiencia para determinar si podrían resultar en situaciones críticas.

La validación prospectiva se aplica antes de la distribución de un producto nuevo o producto elaborado bajo un proceso de fabricación validada se hace antes de una fabricación industrial convencional ¹¹.

2.3.2.2 Validación concurrente

La validación concurrente es cuando se lleva a cabo durante la producción normal, se define como excepcional y solo se hace con la decisión justificada, documentada, y aprobado por el personal autorizado ¹².

La validación concurrente puede efectuarse cuando todos los datos y parámetros de producción no están disponibles debido a que se produce un número limitado de lotes o cuando los lotes de los principios activos o fármacos se producen con poca frecuencia o

cuando el ingrediente activo es producido a partir de un proceso validado pero modificado¹².

2.3.2.3 Validación retrospectiva

La validación retrospectiva consiste en establecer una evidencia documentada de la idoneidad de un producto o proceso basándose en la evaluación de los datos históricos acumulados existentes, se realiza cuando los procesos se utilizan sin cambios significativos y cuando se disponen de los resultados de control de procesos, del producto final y de limpieza¹³.

2.3.3 Validación de procedimientos de limpieza

En la validación de limpieza, se trata de asegurar y documentar los procedimientos para tener un alto nivel de garantía de limpieza hasta un límite aceptable. El protocolo de limpieza implica identificar los residuos contaminantes, seleccionar los agentes químicos utilizados, seleccionar el método de muestreo, identificar el límite de aceptación de los residuos en la superficie del área, los procedimientos y capacitar al personal involucrado¹⁴.

El procedimiento de limpieza debe repetirse al menos tres veces para demostrar su efectividad antes de que pueda usarse rutinariamente en el proceso de producción, asegurando así la efectividad de la condición "limpia" del equipo de producción durante el período de estudio¹⁴.

2.3.4 Procedimiento operativo estándar (SOP)

Un SOP es un procedimiento operativo estándar, en el cual se describen documentalmente y en detalle los pasos y métodos que deben seguirse al ejecutar la limpieza de las áreas de producción, además se incluyen las personas responsables de los diferentes

procesos, el alcance, materiales, equipos y procedimiento. La importancia de cumplir y llevar a cabo lo que el SOP indica se da por la exigencia de cumplir con las regulaciones de la FDA y de las Buenas Prácticas de Manufactura ¹⁵.

2.3.5 Criterios de aceptación

Los Criterios de Aceptación son esenciales para determinar las expectativas de las partes interesadas, evitando la ambigüedad y proporcionando claridad sobre lo que se debe lograr. Durante el proceso de planificación del proyecto, se establecen especificaciones que son esenciales para llevar a cabo con éxito el control de calidad, ya que brindan una base sobre la cual se pueden medir los resultados del proyecto ¹⁶.

2.4 Agentes químicos de limpieza

Para garantizar que el proceso de limpieza sea efectivo, es importante tener en cuenta los agentes químicos utilizados. Estos productos, que van desde desinfectantes hasta detergentes, son esenciales para reducir partículas viables y los microorganismos de las superficies y ambiente, lo que garantiza una limpieza adecuada y la prevención de contaminación cruzada.

2.4.1 Agente desinfectante o sanitizante

La desinfección es el proceso que elimina la mayoría de todos los microorganismos patógenos con excepción de esporas bacterianas y de objetos inertes. Los desinfectantes tienen doble acción, son detergentes y desinfectantes a la vez, estos agentes físicos o químicos reducen la contaminación microbiana presente en las superficies inertes ¹⁷.

2.4.2 Agente desengrasante

Los agentes desengrasantes son productos químicos que están destinados a eliminar grasas, aceites y otros desechos de la superficie. Estos agentes suelen contener tensioactivos, que facilitan la eliminación de grasas y aceites de las superficies al romper la tensión superficial del agua y del aceite. Los agentes desengrasantes se utilizan con frecuencia para limpiar. Estos productos los hacen útiles en una amplia gama de aplicaciones de limpieza y desengrase porque eliminan la grasa de manera efectiva ¹⁸.

2.4.3 Agentes químicos más utilizados

2.4.3.1 Amonios cuaternarios

En los últimos años los amonios cuaternarios han sido el grupo más desarrollado, siendo lo más utilizado en diversas aplicaciones. La acción se lleva a cabo en varias etapas la primera la absorción a la pared bacteriana luego reacciona con la membrana plasmática conduciendo a su desorganización, la consecuente pérdida de soluto de bajo peso molecular la acción prosigue con degradación de macromoléculas y lisis celular ¹⁸.

2.5 Métodos microbiológicos

2.5.1 Muestreo de partículas viables

El muestreo de partículas viables es una práctica esencial en el control de la higiene y de contaminación en la elaboración de productos y de procesos llevados a cabo en una Industria Farmacéutica. Este tipo de muestreos permiten detectar y controlar las partículas viables presentes en el aire de ambientes específicos ¹⁹.

Para realizar este tipo de muestreos se necesitan utilizar dispositivos que funcionan aspirando el aire ambiente a través de un cabezal de impacto que contiene un medio de cultivo específico. Las partículas microbiológicas presentes en el aire son impactadas en el medio de cultivo, donde pueden crecer y formar colonias que luego son contadas y analizadas en el laboratorio ¹⁹.

2.5.1.1 Sistema de aire superficial

También conocido como SAS, se refieren a un sistema de muestreo de aire el cual es utilizado para detectar y cuantificar microorganismos viables en el aire como bacterias, hongo y levaduras. Estos dispositivos son utilizados en ambientes controlados como cuartos limpios de laboratorios farmacéuticos, instalaciones de fabricación de productos y otros entornos donde el control de la contaminación es crucial ²⁰. El SAS implica la recolección de muestras de litros de aire en placas de Petri que posteriormente se incuban a cierta temperatura y así permitir el crecimiento de microorganismos capturados ²⁰.

2.5.2 Muestreo de superficies

El procedimiento de muestreo de superficies es una prueba esencial en industrias farmacéuticas, y consiste en recolectar muestras de microorganismos en superficies sólidas como mesas, equipos, pisos y paredes para evaluar la presencia y la concentración de contaminantes microbiológicos. El procedimiento de muestreo en sí implica técnicas estandarizadas para recolectar muestras representativas de microorganismos presentes en las superficies. Esto puede incluir el uso de hisopos estériles, placas de agar o sistemas de muestreo automatizados, dependiendo de la naturaleza de la superficie y el objetivo del muestreo ¹⁹.

Una vez recolectadas las muestras, estas se envían al laboratorio para su incubación y análisis. Allí, se realizan pruebas microbiológicas para identificar los tipos de microorganismos presentes y determinar su viabilidad. Los resultados de estos análisis

proporcionan información valiosa para mejorar los procedimientos de control de calidad y garantizar el cumplimiento de las normativas regulatorias ¹⁹.

CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO

En el siguiente capítulo referente al marco metodológico, contempla la descripción sobre la estrategia que se desarrollará en el siguiente trabajo de investigación durante todo el proceso del internado en Laboratorios Zepol S.A., y basado en los objetivos propuestos. Por lo tanto, se desea plantear un enfoque integral que abarca aspectos regulatorios, técnicos y prácticos.

La metodología de una investigación proporciona una serie de herramientas teórico-prácticas para la solución de problemas mediante el método científico la cual esta actividad fomenta el desarrollo intelectual a través de la investigación.

3.1.Especificación operacional de las actividades y tareas a realizar

Para el desarrollo de este proyecto en Laboratorios Zepol S.A., se elaboró un cronograma de actividades (Anexo 1) que contempla el periodo de enero a junio del año 2024, en dicho plan se incluye cada una de las responsabilidades a ejecutar bajo la supervisión del tutor Dr. Ronald Martínez Dormond coordinador del departamento de servicios técnicos, y por el Lic. Emmanuel González coordinador de Investigación y desarrollo.

En el marco de esta investigación se tuvo el privilegio de colaborar estrechamente con diversos departamentos, cada uno desempeñando un papel crucial en el éxito de este proyecto, mi participación tuvo relación con áreas claves como control de calidad, servicios técnicos, aseguramiento de calidad y producción. La interacción con estos diferentes departamentos es fundamental en el funcionamiento eficiente y exitoso de la empresa.

Durante el período mencionado anteriormente, la participación de tareas realizadas durante el internado se convirtió en un aspecto de gran importancia. Esta participación es más que una simple actividad por realizar, es una oportunidad para fusionar teoría y práctica en un entorno profesional y explorar de cerca las complejidades y desafíos del farmacéutico en la vida real.

A continuación, en la Tabla 2, se presenta un resumen detallado de las actividades realizadas durante el internado en Laboratorios Zepol S.A., esta tabla proporciona una visión general de las tareas durante mi tiempo en la empresa.

Tabla 2. Descripción de las actividades realizadas en el desarrollo del Trabajo Final de Graduación, según cada departamento.

Responsable	Actividad
Director Técnico	Responsable de aprobar el procedimiento de limpieza, aprobar el protocolo y reporte de validación de limpieza de los cuartos limpios.
Director de Operaciones	Responsable de la revisión del procedimiento de limpieza, aprobar el protocolo y reporte de validación de limpieza de los cuartos limpios.
Supervisora de producción	Es la responsable de realizar y actualizar el procedimiento de limpieza y desinfección del Laboratorio Zepol S.A. Es responsable de aprobar la ejecución de los procedimientos de limpieza y desinfección en los cuartos limpios de producción.
Coordinador de Servicios Técnicos y Tutor Académico	Responsable de evaluar el rendimiento del interno universitario ante la Universidad. Encargado de la revisión del procedimiento de limpieza, aprobar el protocolo y reporte de validación de limpieza de los cuartos limpios. Brindar el apoyo necesario para el desarrollo del proyecto, así mismo corregir y aprobar avances sobre el desarrollo del proyecto a lo largo del internado.

<p>Jefe de Control de Calidad</p>	<p>Realizar los análisis a los resultados fisicoquímicos de las muestras entregadas en la validación.</p> <p>Realizar los muestreos y análisis requeridos del muestreo ambiental de la validación de limpieza.</p>
<p>Analista de Microbiología</p>	<p>Brinda apoyo al supervisor de producción en la elaboración y actualización del procedimiento de limpieza de los cuartos limpios.</p> <p>Realiza y analiza las muestras microbiológicas de superficies y del muestreo ambiental.</p>
<p>Interno Universitario</p>	<p>Desarrolla el proyecto de investigación asignado por el tutor tanto como objetivos, justificación, marco referencial, marco metodológico, logros y recomendaciones.</p> <p>Brinda apoyo al supervisor de producción en la elaboración y actualización del procedimiento de limpieza de los cuartos limpios.</p> <p>Analizar e identificar por medio de un análisis de riesgo los puntos críticos de control.</p> <p>Realizar y ejecutar el protocolo de validación para posteriormente realizar el reporte de la validación.</p>

Fuente: Elaboración propia.

3.2. Métodos y materiales por utilizar

3.2.1 Según el propósito

El propósito de este proyecto de investigación se ajustó a un modelo de investigación institucional, según lo menciona Parreño se pretende por medio de una solicitud o interés, solucionar una necesidad o problema que requiere una institución específica. Este tipo de investigación se considera lo más cotidiano y aplicado, ya que está estrechamente vinculado con las actividades diarias de la industria farmacéutica y tiene el potencial de generar impactos significativos en su funcionamiento y en la calidad de los productos que produce²¹.

La investigación se realiza dentro de Laboratorios Zepol S.A., cuyo propósito principal de este proyecto es realizar, desarrollar, validar y mejorar los procedimientos de limpieza de las instalaciones de los cuartos limpios de producción; se espera que los hallazgos ayuden a mejorar los procesos internos y a cumplir con los estándares de calidad y seguridad requeridos en la industria farmacéutica.

3.2.2 Según el método de la investigación

El método de la investigación utilizado en este proyecto se justifica principalmente como deductivo por ser aquel que va de los hechos generales a particulares, este enfoque se centra en la verificación de los resultados obtenidos en relación con los criterios de aceptación ya establecidos basados en los estándares de calidad²¹.

3.2.3 Según la técnica de investigación

Según Parreño la técnica de investigación que más se adapta a este proyecto es una investigación conjunta, donde se realiza paralelamente una investigación bibliográfica y de campo. La revisión bibliográfica proporciona una comprensión sólida de los principios, métodos y estándares aceptados en la industria farmacéutica para la limpieza de instalaciones y la cual implica consulta a normativas, regulaciones y directrices como las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) establecida por la FDA. La investigación de campo se realiza directamente durante la observación de cómo se lleva a cabo el procedimiento de limpieza,

ya que se logra comprender completa y directamente el proceso que se está desarrollando en el proyecto ²¹.

3.2.4 Según el lugar de la investigación

La validación de un procedimiento de limpieza de cuartos limpios en Laboratorios Zepol S.A., se caracteriza como una investigación de campo según lo menciona Parreño, debido a que se lleva a cabo directamente en el entorno real donde se implementa y ejecuta el proceso de limpieza, que en este caso sería en los cuartos limpios de la planta de manufactura ²¹.

3.2.5 Según la relación del tiempo

Según lo que menciona Parreño se considera un estudio prospectivo, ya que implica la recolección de datos y la observación de eventos que ocurren después de la implementación del procedimiento. En este caso, se diseña y se lleva a cabo una validación con el objetivo de evaluar la eficacia y la ejecución del procedimiento de limpieza en condiciones reales. Este enfoque prospectivo permite prever posibles desafíos, identificar áreas de mejora y tomar medidas correctivas para garantizar un ambiente de producción seguro y adecuado a las necesidades ²¹.

3.2.6 Según la secuencia del estudio

En este caso el proyecto, corresponde a un estudio transversal, ya que permite evaluar la eficacia de la limpieza en un momento específico siendo el tiempo y los recursos aspectos críticos. Este enfoque permite una evaluación rápida y concisa de la efectividad de los procedimientos de limpieza en un periodo de tiempo relativamente corto, minimizando la interrupción de operación de la planta de Laboratorios Zepol S.A. ²¹.

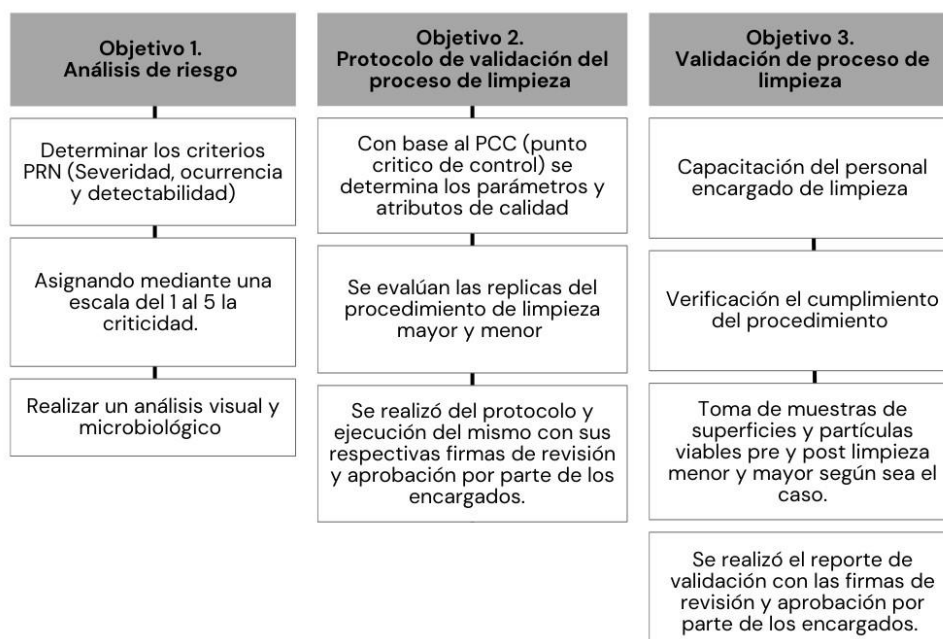
3.2.7 Según la relación con el problema

Según la relación con el problema, este estudio se clasifica como descriptivo, con este proyecto busca describir y evaluar la eficacia del proceso de limpieza recopilando datos sobre cómo se lleva a cabo este procedimiento de limpieza y qué productos químicos (agentes de limpieza) e insumos son los ideales ²¹.

3.2.8 Criterio para la selección del tipo de estudio

A continuación, en la figura 1, se presenta el diagrama de flujo que posibilitará la comprensión detallada sobre la realización de los objetivos de la investigación y qué actividades se llevan a cabo para el cumplimiento de estos, situándose en el Laboratorio Zepol S.A.

Figura 1. Diagrama del desarrollo del proceso para el cumplimiento de los objetivos.



Fuente: Elaboración propia.

En la figura anterior, se presentan los tres objetivos específicos que se desarrollarán en esta investigación del trabajo final de graduación. En el objetivo específico uno abarca la identificación de los puntos críticos por medio de un análisis de riesgo el cual permite evaluar la limpieza más crítica, y difícil de realizar y así evitar que presente mayor riesgo de contaminación. El objetivo dos se centra en realizar el protocolo de validación de las labores de limpieza de las instalaciones en los cuartos limpios de la planta de producción del Laboratorio Zepol S.A., con el fin de obtener la documentación detallada sobre los parámetros críticos que se van a evaluar en la validación y los resultados obtenidos de los diferentes muestreos microbiológicos. El objetivo tres abarca la comprobación de los resultados de los muestreos microbiológicos para asegurar las condiciones óptimas que eviten la contaminación microbiana en los cuartos limpios de la planta de producción del Laboratorio Zepol S.A.

3.2.9 Universo

El universo de esta investigación incluye la infraestructura de los cuartos limpios tales como techo, luminaria, esquinas redondeadas, paredes, ventanas, puertas, manija de puerta, piso, rejilla del extractor. Esto abarca los tres cuartos limpios de manufactura utilizados en la producción de diferentes productos farmacéuticos del Laboratorio Zepol S.A., así como las diversas fases del proceso de fabricación que requieren condiciones controladas de limpieza. El universo también incluye el personal responsable de realizar y supervisar los procedimientos de limpieza, así como los registros de documentos relacionados con estos procesos.

3.2.10 Muestra

Para la ejecución del presente ejercicio de validación del proceso de limpieza de las áreas de producción de Laboratorios Zepol S.A., se realizará el muestreo al iniciar y al finalizar el procedimiento de la limpieza de cada una de las réplicas incluidas dentro del

alcance de esta validación. Por lo que se tomarán de cada una de las áreas la siguiente cantidad de muestras:

- Tres muestras pre-limpieza y tres muestras post-limpieza para el análisis microbiológico de partículas viables.
- Tres muestras pre-limpieza y tres muestras post-limpieza para el análisis microbiológico de superficies.

Para un total de 12 muestras por réplica muestras al finalizar el ejercicio de validación, las cuales se evalúan las partículas viables de microorganismos, se muestrea el aire en distintos puntos de los cuartos, se utilizan 200 l/m³ de aire y se colocan en puntos sensibles de la manufactura, que puedan afectar el producto final. Para tomar estas muestras se utiliza un SAS utilizando placas de muestreo con medio de cultivo tripticasa de soya y sabouraud dextrosa en agar. Por otro lado, para evaluar la limpieza de las superficies se colocan placas tipo Rodac de Tripticasa de Soya.

3.2.11 Determinación de los plazos o calendarios de actividades

La tabla 3, corresponde al cronograma de las diversas actividades realizadas durante el internado en Laboratorios Zepol S.A., las cuales involucran desde capacitaciones internas, tareas propias de la empresa y el desarrollo de este trabajo de investigación. Este registro proporciona una visión general de las experiencias y eventos que han enriquecido el aprendizaje y desarrollo profesional durante este periodo.

Tabla 3. Cronograma de actividades para el desarrollo del proyecto en el período del internado.

Meses del Bloque I																									
Actividad	Enero				Febrero				Marzo				Abril				Mayo					Junio			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	5	1	2	3	4
Bitácora de actividades semanal	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Envío de avances al tutor					■								■								■				
Capacitaciones internas del laboratorio Zepol	■	■																							
Delimitación del tema de investigación			■																						
Elaboración de la portada, objetivo general y específicos		■	■																						
Elaboración de Introducción y justificación			■	■	■																				
Identificación de los puntos críticos en los cuartos limpios de producción				■	■	■																			
Desarrollo del procedimiento de limpieza y desinfección						■	■	■	■	■	■														

Por otro lado, se requiere contar con un equipo humano capacitado y cualificado en áreas específicas como validaciones, control de calidad, aseguramiento de la calidad, producción, entre otras. Este equipo incluiría inspectores de calidad, farmacéuticos, personal de limpieza, personal de producción y personal de control de calidad, quienes serán responsables de llevar a cabo las diferentes actividades requeridas en cada etapa del proceso de validación.

En cuanto a los recursos financieros, es esencial contar con un presupuesto adecuado que cubra los diversos costos asociados con la validación del procedimiento de limpieza de los cuartos limpios. Estos costos pueden incluir gastos relacionados como materiales y utensilios de limpieza, documentación y capacitación.

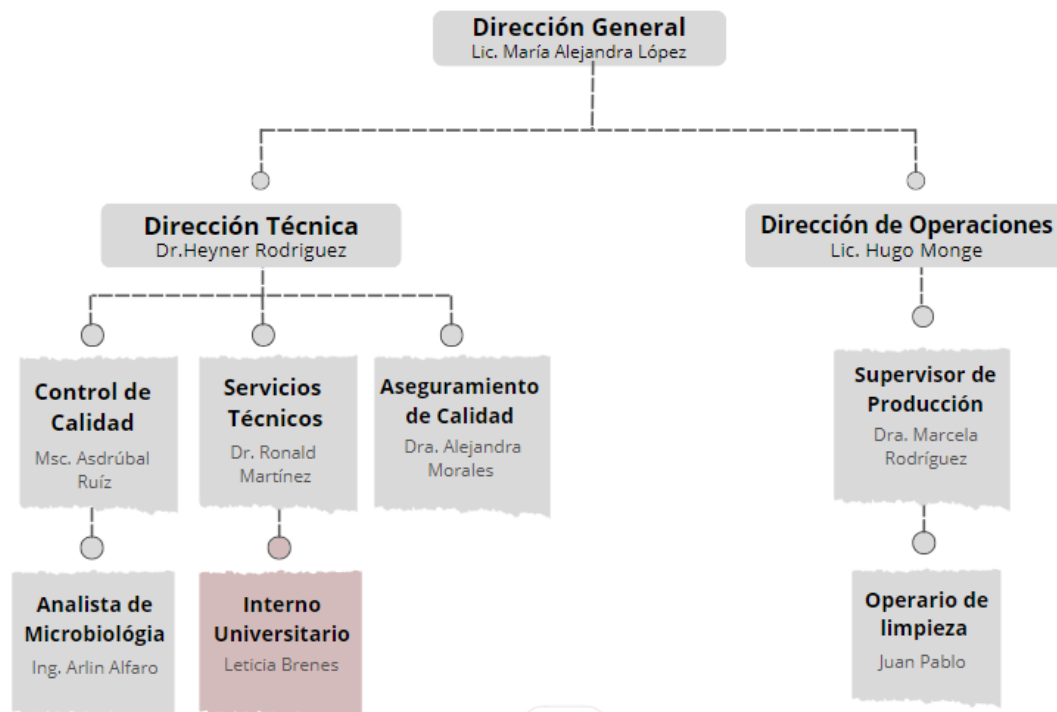
Además, se deben tener en cuenta los materiales necesarios para llevar a cabo las actividades de limpieza y muestreo en los cuartos limpios. Esto implica disponer de productos químicos de limpieza, insumos de limpieza, soluciones y materiales de muestreo, equipos de monitoreo ambiental entre otros.

Finalmente, se debe asignar suficiente tiempo para planificar, ejecutar y documentar el proceso de validación de limpieza de los cuartos limpios de manera completa y precisa. Esto incluye la preparación de protocolos de validación, la realización de actividades de limpieza y muestreo, el análisis de datos y la generación de informes finales de validación.

3.2.13 Estructura organizativa y de gestión del proyecto.

A continuación, se presenta la estructura organizativa de los departamentos involucrados de manera directa con el presente trabajo final de graduación y el papel de liderazgo y la toma de decisiones relacionadas al proyecto.

Figura 2. Organigrama de las partes involucradas en el trabajo final de graduación del Laboratorio Zepol.



Fuente: Elaboración propia.

En la figura 2, se observa una estructura organizativa de Laboratorio Zepol S.A., donde se pretende visualizar las personas implicadas en el Trabajo final de graduación, iniciando con Dirección General, la cual es la directora general del Laboratorio, brinda apoyo y aprueba todos los procedimientos.

Por otra parte, el departamento donde realicé el internado está dada por la dirección técnica el cual está a cargo del Dr. Heyner Rodríguez, quien aprueba el protocolo y reporte de la validación de limpieza de los cuartos limpios de producción, brinda apoyo en el procedimiento de este y aporta conocimientos sobre temas relacionados sobre el proyecto.

El área de servicios técnicos está a cargo del Dr. Ronald Martínez, que junto a mi persona somos los responsables de la elaboración y ejecución de los protocolos de validación y calificación, y se encarga de revisar los resultados obtenidos y los reportes de la validación.

El departamento de aseguramiento de calidad se encarga de aprobar el SOP de limpieza y desinfección de áreas de producción SOP- F&E-16. Con base en ese procedimiento se desarrollan los parámetros críticos del protocolo de validación de limpieza y desinfección.

El departamento de control de calidad, el cual está a cargo por la Jefatura del Msc. Asdrúbal Ruiz en el que además se encuentra el departamento de microbiología, son responsables de realizar el muestreo microbiológico de cada una de las salas pre y post limpieza de los cuartos limpios, además de analizar y notificar sobre los resultados obtenidos de las muestras recolectadas en los cuartos limpios de la planta de producción.

Por otro lado, en la dirección de operaciones que está a cargo del Ing. Hugo Monge y que es el responsable de revisar los protocolos y reportes de la validación de limpieza y desinfección; además de tener a cargo a la supervisora de producción, quien se encarga de apoyar la ejecución de la validación facilitando el personal para ejecutar las pruebas de la validación de los cuartos limpios.

3.2.14 Factores externos condicionantes.

La validación de procedimientos de limpieza en entornos controlados es un proceso complejo que requiere la implementación de diversas pruebas físicas y microbiológicas, así como la adquisición de diferentes materiales requeridos para la limpieza, lo que limita la obtención a tiempo de todos los resultados.

En el desarrollo de esta investigación, es importante reconocer que debido a la complejidad y amplitud del proceso de validación del procedimiento de limpieza en los cuartos limpios del Laboratorio Zepol S.A., no será posible obtener los resultados de las últimas dos limpiezas mayores al momento de entrega del último avance de este trabajo; esto

debido a que durante este periodo de investigación han ocurrido algunos factores que han retrasado o limitado el tiempo esperado para finalizar el proyecto.

Inicialmente, se presenta la oportunidad de realizar un nuevo procedimiento de limpieza de instalaciones, para la validación respectiva, esto debido a la necesidad de un procedimiento nuevo, ya que existía uno anteriormente sin embargo no se estaban obteniendo los resultados deseados para la limpieza de las instalaciones de los cuartos limpios.

Seguidamente, se adquirió una nueva selección de agentes químicos para realizar las limpiezas, los cuales se mandaron a comprar y se espera un periodo de tiempo de entrega por parte de los proveedores.

Y finalmente, por temas relacionados con el plan de producción de la planta de Laboratorios Zepol S.A., y la demanda de fabricación de productos las limpiezas fueron programadas en tiempos que no permitieron disponer de la cantidad de días necesarios para la obtención de los resultados de los análisis microbiológicos antes de la entrega de este avance final; sin embargo, se anticipa que los resultados se presentan a la revisión del lector el cual se logró avances significativos y se proporcionó la totalidad de los resultados al cierre de la defensa oral ante los jueces de la Universidad Internacional de las Américas y la revisión del lector.

CAPÍTULO VI - LOGROS Y RECOMENDACIONES

4.1 Logros del proceso

El siguiente capítulo tiene como propósito explicar de manera detallada los logros obtenidos con la elaboración del trabajo final de graduación modalidad internado, los cuales están basados en los objetivos específicos planteados en la investigación.

4.1.1 Identificar los puntos críticos de control por medio de un análisis de riesgo para el diseño de estrategias de validación de limpieza de los cuartos limpios en la planta de producción del Laboratorio Zepol S.A.

Para la identificación del punto crítico de control se reveló mediante un exhaustivo análisis de riesgo, el cual logró identificar de manera más precisa los puntos críticos de control en siete cuartos limpios de la planta de producción del Laboratorio Zepol S.A. Este enfoque permitió realizar una evaluación para identificar las áreas de mayor riesgo, y mayor contaminación para determinar los factores que influyen en la efectividad y en el resultado de la limpieza y así definir un punto crítico como base para los estudios de validación de la limpieza.

El cumplimiento de este objetivo fue de suma importancia debido a que los datos obtenidos proporcionan una base sólida para implementar acciones preventivas y correctivas que optimicen la eficacia de las operaciones de limpieza, contribuyendo así a mantener los estándares de calidad requeridos en la manufactura de productos del Laboratorio Zepol S.A.

Los cuartos limpios de la planta de producción son clasificados según el proceso en lo que estos intervienen ya sea en los procesos de manufactura o llenado, posterior al análisis se elige el resultado más crítico. Para seleccionar el punto crítico de control se empleará la metodología de análisis del Modo y Efecto de Falla (PRN) a los cuales se evaluará la severidad, ocurrencia y detectabilidad, considerado los niveles de muy bajo, bajo, moderado,

alto y muy alto para cada punto de evaluación, cabe recalcar que para este análisis se realizó una inspección preproducción y postproducción, según las siguientes consideraciones.

- Severidad: mide el impacto potencial de la contaminación en la calidad del producto, se califica en una escala donde el valor más alto indica un mayor impacto ²².
- Ocurrencia: evalúa la probabilidad de que ocurra una contaminación por restos de producto manufacturado, se califica en una escala donde el valor más alto indica mayor probabilidad de ocurrencia ²².
- Detectabilidad: determina la probabilidad de detectar partículas viables y contaminación en el área, se califica en una escala donde el valor más bajo indica una menor probabilidad de detección ²².

Por lo tanto, el análisis sobre el punto crítico de control se basó en criterios de evaluación física de aspecto que permiten determinar el cuarto limpio con mayor criticidad al realizar el proceso de limpieza y en el cual se desarrolla mayor contaminación microbiológica.

Tabla 4. Puntaje para la selección de puntos críticos de muestreo.

Severidad	
Puntaje	Criterio
1	Muy baja afectación al proceso y calidad del producto
2	Baja afectación al proceso y calidad del producto
3	Moderada afectación al proceso y calidad del producto
4	Alta afectación al proceso y calidad del producto
5	Muy alta afectación al proceso y calidad del producto
Ocurrencia	
Puntaje	Criterio
1	Muy baja probabilidad de residuos de producto
2	Baja probabilidad de residuos de producto
3	Moderada probabilidad de residuos de producto
4	Alta probabilidad de residuos de producto
5	Muy alta probabilidad de residuos de producto
Detectabilidad	

Puntaje	Criterio
1	Muy baja probabilidad de partículas viables y/o contaminación
2	Baja probabilidad de partículas viables y/o contaminación
3	Moderada probabilidad de partículas viables y/o contaminación
4	Alta probabilidad de partículas viables y/o contaminación
5	Muy alta probabilidad de partículas viables y/o contaminación

Fuente: Elaboración propia basándose en el procedimiento estándar de operación del Laboratorio Zepol S, A ²².

Por lo tanto, en la tabla anterior y basado en documentación interna del Laboratorio Zepol S.A., se determinan los PRN, el cual se calcula para cada punto de muestreo como la multiplicación de los factores de severidad, ocurrencia y detección como indica la siguiente ecuación ²².

$$\text{PRN} = \text{Severidad} \times \text{Ocurrencia} \times \text{Detección}$$

Por lo tanto, en las siguientes tablas elaboradas para conocer el “punto crítico de control” se observa la matriz de riesgo aplicada por los puntos de muestreo bajo los criterios de: severidad, ocurrencia y detectabilidad tanto el análisis de riesgo preproducción y post producción.

Tabla 5. Matriz de riesgo para la elección del punto crítico de control preproducción.

	Accesorio	Punto de muestreo	Severidad	Ocurrencia	Detectabilidad	PRN
Cuarto de manufactura 303	Infraestructura	Manija de puerta	3	3	2	18
		Puerta	5	4	3	60
		Pared	4	4	4	64
		Ventana	4	4	4	64
		Extractor de aire	5	4	5	100

		Ducto	4	4	5	80
		Esquinas	2	3	2	12
		Piso	4	4	4	64
		Techo	2	3	2	12
	Microbiología	Ambiental	4	5	4	80
		Superficies	4	5	4	80
						492
Cuarto de llenado 304	Infraestructura	Manija de puerta	3	2	2	12
		Puerta	4	3	3	36
		Pared	4	3	4	48
		Ventana	4	3	4	48
		Extractor de aire	3	3	5	45
		Ducto	4	3	5	60
		Esquinas	2	2	2	8
		Piso	5	5	4	100
		Techo	2	2	2	8
	Microbiología	Ambiental	4	4	4	64
		Superficies	4	5	3	60
						393
Cuarto de manufactura 111	Infraestructura	Manija de puerta	3	3	2	18
		Puerta	4	4	3	48
		Pared	4	4	4	64
		Ventana	4	4	4	64
		Extractor de aire	3	3	3	27
		Ducto	4	4	4	64
		Esquinas	2	1	2	4
		Piso	5	4	4	80
		Techo	2	1	2	4
	Microbiología	Ambiental	3	4	3	36
		Superficies	3	4	3	36
						445
Cuarto de llenado 112	Infraestructura	Manija de puerta	3	2	2	12
		Puerta	3	4	2	24
		Pared	4	4	3	48
		Ventana	4	4	3	48
		Extractor de aire	3	3	4	36

		Ducto	4	3	4	48
		Esquinas	2	1	2	4
		Piso	5	4	4	80
		Techo	2	1	2	4
	Microbiología	Ambiental	3	3	4	36
		Superficies	3	4	3	36
						376
Cuarto de manufactura 106	Infraestructura	Manija de puerta	3	3	2	18
		Puerta	4	4	3	48
		Pared	4	4	4	64
		Ventana	4	4	4	64
		Extractor de aire	3	3	3	27
		Ducto	4	4	4	64
		Esquinas	2	1	2	4
		Techo	2	5	2	20
	Piso	5	1	4	20	
	Microbiología	Ambiental	3	4	3	36
Superficies		3	4	3	36	
						401
Cuarto de llenado 107	Infraestructura	Manija de puerta	3	2	2	12
		Puerta	4	4	2	32
		Pared	4	4	3	48
		Ventana	4	4	3	48
		Extractor de aire	3	3	4	36
		Ducto	4	3	4	48
		Esquinas	2	1	2	4
		Techo	2	1	2	
	Piso	4	4	4	64	
	Microbiología	Ambiental	3	3	4	36
Superficies		3	4	3	36	
						364
Cuarto de manufactura 113	Infraestructura	Manija de puerta	2	3	2	12
		Puerta	3	4	3	36
		Pared	3	4	4	48
		Ventana	3	4	4	48
		Extractor de aire	3	3	4	36
		Ducto	4	4	4	64

		Esquinas	2	1	2	4
		Techo	2	1	2	4
		Piso	5	4	4	80
	Microbiología	Ambiental	4	4	4	64
		Superficies	4	4	4	64
						460

Fuente: Elaboración propia.

Al finalizar el análisis se establece como peor caso en el cuarto 303 en la etapa preproducción, este expone un aspecto crítico en el análisis de riesgo sobre las condiciones más adversas que podrían enfrentarse en la planta productiva antes de iniciar la producción, afectando principalmente el ducto, el extractor de aire, y obteniendo resultados microbiológicos con mayor contaminación.

Las zonas como los ductos, extractor de aire en los cuartos limpios suele presentar mayor contaminación o suciedad debido a la acumulación de partículas obteniendo mayor cantidad en el muestreo microbiológico cuyo valor alto define los criterios para la selección de un plan de acción contra los riesgos.

En la tabla 6 se exponen los principios de los PRN (severidad, probabilidad y ocurrencia) como una herramienta esencial en la evaluación de riesgos y la gestión de la calidad para realizar una calificación exhaustiva de los puntos de muestreo y de los escenarios adversos en términos de limpieza que podrían surgir después de la producción de productos farmacéuticos en los cuartos limpios analizados.

Tabla 6. Matriz de riesgo para la elección del punto crítico de control postproducción.

	Equipo/ accesorio	Punto de muestreo	Severidad	Ocurrencia	Detectabilidad	PRN
Cuarto de manufactura 303	Infraestructura	Manija de puerta	3	4	3	36
		Puerta	5	4	4	80

		Pared	5	4	4	80
		Ventana	5	4	4	80
		Extractor de aire	5	5	5	125
		Ducto	3	5	5	75
		Piso	3	5	5	75
		Techo	1	3	2	6
		Esquinas	1	3	2	6
	Microbiología	Ambiental	4	4	5	80
		Superficies	4	4	5	80
						723
Cuarto de llenado 304	Infraestructura	Manija de puerta	3	2	3	18
		Puerta	3	3	3	27
		Pared	3	3	4	36
		Ventana	4	3	4	48
		Extractor de aire	3	2	3	18
		Ducto	3	2	3	18
		Piso	4	3	4	48
		Techo	2	3	1	6
		Esquinas	2	2	1	4
	Microbiología	Ambiental	4	3	3	18
	Superficies	4	3	3	36	
						277
Cuarto de manufactura 111	Infraestructura	Manija de puerta	3	3	2	18
		Puerta	3	3	4	36
		Pared	3	3	3	27
		Ventana	3	3	3	27
		Extractor de aire	3	3	4	36
		Ducto	4	3	3	36
		Piso	3	4	4	12
		Techo	1	1	2	2
		Esquinas	1	1	2	2
	Microbiología	Ambiental	4	5	4	80
	Superficies	1	3	3	9	
						285
Cuarto de llenado 112	Infraestructura	Manija de puerta	3	2	3	18
		Puerta	3	2	4	24

		Pared	3	3	4	36
		Ventana	3	3	4	36
		Extractor de aire	3	2	3	18
		Ducto	3	2	3	18
		Piso	4	4	4	2
		Techo	1	1	1	1
		Esquinas	1	1	1	1
	Microbiología	Ambiental	4	3	3	36
		Superficies	4	3	3	36
						226
Cuarto de manufactura 106	Infraestructura	Manija de puerta	3	2	3	18
		Puerta	4	4	4	64
		Pared	4	4	3	48
		Ventana	4	4	3	48
		Extractor de aire	3	3	3	6
		Ducto	3	3	3	27
		Esquinas	2	1	2	4
		Piso	4	4	4	64
		Techo	2	1	2	4
	Microbiología	Ambiental	3	3	4	36
	Superficies	2	3	4	24	
						343
Cuarto de llenado 107	Infraestructura	Manija de puerta	3	2	2	12
		Puerta	4	3	3	36
		Pared	4	3	3	36
		Ventana	4	3	3	36
		Extractor de aire	3	2	3	18
		Ducto	3	2	3	18
		Esquinas	2	1	1	2
		Piso	4	4	4	64
		Techo	2	1	1	2
	Microbiología	Ambiental	3	3	3	18
	Superficies	3	4	3	36	
						278
Cuarto de manufactura 113	Infraestructura	Manija de puerta	3	2	3	18
		Puerta	3	3	3	27
		Pared	3	3	3	27

		Ventana	3	3	3	27
		Extractor de aire	4	3	4	48
		Ducto	4	4	4	64
		Esquinas	1	1	2	2
		Piso	4	5	4	80
		Techo	1	1	2	2
	Microbiología	Ambiental	5	5	4	100
		Superficies	2	3	3	18
						413

Fuente: Elaboración propia

Por lo tanto, se puede observar según el análisis de riesgo realizado que el cuarto de manufactura 303 se considera el punto más crítico de la planta de producción de Laboratorios Zepol S.A., preproducción y postproducción. Dado que, el cuarto limpio 303 se utiliza para la manufactura de productos que requieren materias primas en polvo tales como óxido de zinc y la maicena, las cuales presentan cantidades elevadas de partículas finas y ultrafinas con alta tasa de dispersión, por lo que, dentro de los procesos productivos del laboratorio, estas materias primas tienen mayor capacidad para absorber, retener la humedad y ser agentes de contaminación importante.

Además, que tiene mayor exposición a actividades que generan partículas y microorganismos que lo hace más susceptible a la acumulación de contaminantes, y por último menor frecuencia en la ejecución de procedimientos de limpieza o que sean menos intensivos en el cuarto limpio.

4.2.1 Realizar el protocolo de validación de las labores de limpieza de las instalaciones en los cuartos limpios de la planta de producción del Laboratorio Zepol S.A., para la verificación que el nivel de higiene requerido se mantiene según las Buenas Prácticas de Manufactura.

El protocolo de validación de las labores de limpieza en los cuartos limpios de la planta de producción del Laboratorio Zepol S.A. PRO-LIM-2024-002 (Anexo 2), se

implementa con éxito, Se ha establecido un proceso meticuloso que garantiza la correcta ejecución de las tareas de limpieza, incluyendo la descontaminación de áreas críticas y el control de la contaminación microbiológica, al aplicar un procedimiento detallado de las zonas de limpieza, el orden adecuado de la misma, y los materiales a utilizar, se asegura el cumplimiento continuo de los estándares de higiene exigidos por las Buenas Prácticas de Manufactura.

Se ha llevado a cabo una exhaustiva capacitación del personal encargado de ejecutar estas labores (Anexo 4), asegurando su pleno entendimiento de los protocolos y su capacidad para ejecutarlos de manera efectiva. En conjunto con estas iniciativas, el procedimiento ha logrado mantener un ambiente de trabajo óptimo, minimizando la contaminación y así tener una adecuada producción de productos farmacéuticos de alta calidad.

4.2.1.1 Agentes químicos

Dentro del marco del protocolo de validación de limpieza de los cuartos limpios en la planta de producción del Laboratorio Zepol S.A., se compila en la tabla 7 de agentes químicos utilizados, este cuadro proporciona una visión exhaustiva de los productos químicos empleados en el proceso de descontaminación y desinfección.

Tabla 7. Agentes químicos utilizados en la validación de limpieza y desinfección.

Soluciones de limpieza	Descripción de limpieza
DRYSAN DUO	Solución esporicida a base de óxidos, ácido peracético y amonios utilizado como esporicida, fungicida y bactericida.
SWIPE	Solución desengrasante utilizado para retirar residuos de productos oleaginosos,

WHISPER	Solución desinfectante a base de amonios cuaternarios utilizados como bactericida y fungicida.
ISOPROPANOL	Se utiliza como base para la elaboración de desinfectantes, limpiadores y detergentes.

Fuente: Elaboración propia.

En la tabla anterior se presentan los agentes químicos utilizados en la validación de procesos de limpieza del Laboratorio Zepol lo cual desempeñan un papel crucial en la calidad de los productos farmacéuticos, ya que son responsables de la eficiencia de la limpieza al eliminar contaminantes como residuos de productos farmacéuticos, microorganismo y partículas de las superficies.

4.2.2.1 Descripción de instalaciones

Las instalaciones de los cuartos limpios del Laboratorio Zepol han sido diseñadas y equipadas con tecnología de vanguardia para garantizar un ambiente controlado y limpio. Cada cuarto limpio ha sido construido conforme a estrictas especificaciones, con sistemas avanzados de filtración de aire, control de temperatura, presión positiva y humedad. En la tabla 8, se presenta las características de los cuartos limpios de producción y las zonas que se van a validar.

Tabla 8. Descripción de las instalaciones de los cuartos limpios a validar.

Área	Descripción
Piso	El piso debe ser liso, sin grietas y con acabado epóxico.
Esquinas y rodapié	Las esquinas y el rodapié deben tener curva sanitaria con un acabado continuo para que la superficie sea lisa.

Paredes	Las paredes deben ser de superficie lisa y libre de grietas.
Techo	El techo debe ser de una sola pieza, sellado, lavable y con curva sanitaria con un acabado continuo para que la superficie sea lisa.
Ventanas	Las ventanas deben ser de doble vidrio, empotradas, sin salientes y con un acabado continuo para que la superficie sea lisa.
Puertas	Las puertas requieren marcos metálicos con curva sanitaria (sin salientes), superficie lisa y resistente.
Luminaria	Las luces deben estar incrustadas a nivel del cielo raso, selladas y de fácil limpieza.

Fuente: Elaboración propia.

La descripción de las instalaciones en la tabla anterior incluye información sobre el diseño de los cuartos limpios, permitiendo una compresión completa del entorno de las áreas a validar, minimizando la generación y acumulación de partículas contaminantes.

4.2.3.1 Parámetros del proceso y atributos de calidad

Se establecen rigurosos parámetros y atributos de calidad para garantizar la efectividad y la consistencia de las operaciones del procedimiento de limpieza de las instalaciones. Estos parámetros abarcan una amplia gama de aspectos, desde la presencia de productos químicos, tiempos de limpieza y actividades de muestreo de las instalaciones. Los atributos de calidad incluyen criterios cualitativos, como una inspección física de las zonas, y criterios cuantitativos como el conteo unidades formadoras de colonias tanto para bacterias, hongos y levaduras (análisis microbiológicos).

La definición clara y la aplicación precisa de estos parámetros y atributos son fundamentales para asegurar el cumplimiento de los estándares regulatorios y mantener la integridad de ambientes controlados necesarios para la producción de productos

farmacéuticos seguros y de alta calidad, así como cumplir con los criterios de aceptación establecidos en este ejercicio de validación.

En la siguiente tabla 9, se detallan los parámetros y atributos de calidad a evaluar durante la ejecución de la validación del procedimiento de limpieza de instalaciones de los cuartos limpios.

Tabla 9. Parámetros y atributos de calidad que se evaluarán en la operación de limpieza de instalaciones.

Operación	Parámetros de Calidad	Crítico “C” ó Referencia “R”	Atributos de Calidad	Crítico “C” ó No crítico “NC”
Limpieza de instalaciones	Presencia de productos químicos	C	Ausencia de residuos de alcohol y otros productos	C
	Apariencia física	C	Libre de residuos sólidos	C
			Ausencia de grasa	C
			Libre de manchas	C
			Sin exceso de producto químico	C
			No repite zonas en la limpieza	C
			Instalación seca	C
	Análisis microbiológico	C	Hongos y levaduras: < 100 UFC/m ³	C
			Bacterias: < 200 UFC/m ³	C

Fuente: Elaboración propia.

Los parámetros del proceso y los atributos de calidad presentados en la tabla anterior ilustran cómo se evalúan los criterios de aceptación permitiendo indicar cualquier desviación que se deba realizar, son fundamentales para asegurar la integridad del proceso de validación, permitiendo una mejor comprensión. Los parámetros del proceso son las variables operativas

que deben ser monitoreadas y controladas, incluyen duración del proceso, temperatura, humedad relativa y tipos de agentes químicos utilizados. Por otro lado, los atributos de calidad son las características que deben ser verificadas para asegurar que se cumplan con los estándares de limpieza requeridos, como la apariencia física y muestreo microbiológico.

4.2.4.1 Réplicas

Las réplicas serán una herramienta importante en este proceso de validación, ya que con ella se puede evaluar la homogeneidad del procedimiento de limpieza de los cuartos limpios del Laboratorio Zepol S.A. y así poder asegurar que todas las áreas críticas del cuarto limpio estén siendo adecuadamente limpiadas y desinfectadas.

Al realizar tres réplicas en las áreas de producción a validar, estas se recolectan y se someten a análisis microbiológicos, posteriormente se comparan con los criterios de aceptación predefinidos, para determinar si el procedimiento de limpieza ha sido exitoso o si requiere acciones correctivas. Para la realización de este protocolo de validación de las áreas de producción se ejecutarán tres réplicas de limpieza mayor y tres réplicas de limpieza menor en los cuartos limpios de producción que se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 10. Cuartos limpios donde se realizará la validación de limpieza mayor y menor.

Sala	Producto Manufacturado
113	Cuarto de manufactura de cremas
303	Cuarto de manufactura de crema
111	Cuarto de manufactura de Ungüentos

Fuente: Elaboración propia.

Cabe mencionar que en cada uno de estos cuartos de manufactura se realizaron validaciones de limpieza menor y limpieza mayor, por lo que sus procedimientos y agentes químicos de limpieza utilizados son diferentes.

La limpieza menor es realizada con una solución desinfectante a base de amonios cuaternarios llamada solución de limpieza menor y es utilizada como bactericida y fungicida el cual actúa principalmente al desestabilizar las membranas celulares de los microorganismos, estos compuestos son eficaces contra bacterias, hongos y virus, lo que lo hace ideal para mantener la integridad microbiológica de las áreas. Otra de las diferencias es la frecuencia de ejecución del procedimiento de limpieza menor lo cual se realiza diariamente en los cuartos limpios de la planta de producción, este procedimiento de limpieza menor está a cargo de los operarios de producción y el operario de limpieza de la planta de producción.

Así mismo la limpieza mayor hace referencia a la diferencia de agentes químicos utilizados los cuales se realizan con una solución esporicida a base de óxidos, ácido peracético y amonios llamada solución de limpieza mayor el cual es utilizado, ya que es altamente eficaz debido a su amplio espectro de acción contra bacterias, hongos y esporas resistentes, la combinación de estos tres componentes proporciona un efecto sinérgico, donde cada agente potencia la acción desinfectante de los otros. La frecuencia de ejecución del procedimiento de limpieza mayor se realiza una vez al mes en cada uno de los cuartos limpios de producción y la ejecución de esta limpieza está a cargo únicamente del operario de limpieza de planta. Además, se realiza el proceso de nebulización el cual se refiere a un proceso en el cual la solución de limpieza mayor se convierte en una fina capa de niebla que se dispersa uniformemente en el ambiente del cuarto limpio permitiendo una cobertura total de todas las áreas y el aire dentro del cuarto, asegurando una desinfección completa y efectiva.

4.2.5.1 Evaluación física

Como parte fundamental del desarrollo de la validación se encuentran los atributos de calidad, los cuales se realizaron mediante una evaluación física de manera meticulosa para poder garantizar la limpieza adecuada de todas las zonas a inspeccionar durante el proceso. A través de esta evaluación, se establecen los criterios de: ausencia de residuos visibles, como polvo, manchas, residuos oleosos, exceso de productos químicos, en las áreas como el techo, esquinas redondeadas, paredes, rejilla del extractor, manija de la puerta, ventanas y piso. Cada superficie crítica y área de difícil acceso se examinó para asegurar que estén completamente limpias y libre de residuos.

El proceso de validación inicio con la preparación del personal el cual es importante que esté debidamente capacitado y equipado con el equipo de protección personal adecuado para evitar la introducción de contaminantes durante la validación, la cual se realiza de manera sistemática siguiendo un procedimiento predefinido para asegurar que se cumpla con todas las áreas.

Es esencial establecer y respetar los distintos periodos, el cual incluye en este caso la validación inicial, ya que se lleva a cabo en el comienzo de la implementación de nuevos procedimientos de limpieza, lo cual establece y se asegura la eficacia inicial del mismo. Es clave en este tipo de procedimientos realizar periódicamente revalidaciones para garantizar la eficacia continua y el cumplimiento con las regulaciones y normativas del laboratorio.

A continuación, se presenta la tabla 11 con los resultados de las validaciones de las tres réplicas realizadas de la limpieza menor, la cual se evaluó la eficacia del procedimiento y que cumplan con los criterios de aceptación estipulados en cada una de las réplicas, proporcionando una visión detallada de la limpieza realizada de las diferentes zonas.

Tabla 11. Resultados de las validaciones de las 3 réplicas realizadas de la limpieza menor.

Ítem	Aspecto	Criterios de aceptación	Resultado Réplica 1	Resultado Réplica 2	Resultado Réplica 3
------	---------	-------------------------	---------------------	---------------------	---------------------

			Cuarto 303	Cuarto 113	Cuarto 111
1	Aspectos generales de la sala	El aire acondicionado se encuentra encendido y su rango de temperatura se encuentra entre 16 °C – 25 °C	Temperatura: <u>23.1 °C</u> Humedad Relativa: <u>58.3%</u>	Temperatura: <u>19.1 °C</u> Humedad relativa: <u>51.8%</u>	Temperatura: <u>22 °C</u> Humedad Relativa: <u>49.4%</u>
		El proceso de limpieza se tarda aproximadamente 45 ± 10 minutos según lo estipulado	Tiempo: <u>50 min</u>	Tiempo: <u>40 min</u>	Tiempo: <u>40 min</u>
		No repite zonas cuando limpia y sigue el orden estipulado	No repite zonas y sigue el orden	No repite zonas y sigue el orden	No repite zonas y sigue el orden
		Utiliza agentes químicos a base de amonios cuaternarios	Utiliza los agentes indicados	Utiliza los agentes indicados	Utiliza los agentes indicados
2	Esquinas redondeadas, techo y luminaria	No repite zonas cuando limpia	No repite zonas	No repite zonas	No repite zonas
		Esquinas se encuentran libre de residuos, manchas	Libre de manchas y residuos	Libre de manchas y residuos	Libre de manchas y residuos
		Techo se encuentra seco	El techo se encuentra seco	El techo se encuentra seco	El techo se encuentra seco
		Luminaria se encuentra seca, no tiene residuos de ningún producto	Se encuentra seca y sin residuos	Se encuentra seca y no tiene residuos	Se encuentra seca y no tiene residuos
3	Paredes y enchufe	No hay evidencia de manchas, residuos de producto manufacturado	No hay manchas ni residuos de producto manufacturado	No hay manchas ni residuos de producto manufacturado	No hay manchas ni residuos de producto manufacturado
		Ausencia de grasa	No hay presencia de grasa en la zona	No hay presencia de grasa en la zona	No hay presencia de grasa en la zona
		Hay ausencia de producto químico	No se observa restos de producto químico	No se observa restos de producto químico	No se observa restos de producto químico
		No repite zonas cuando limpia	No repite zonas	No repite zonas	No repite zonas

4	Rejillas del extractor	No residuos de producto manufacturado	No hay residuos de producto manufacturado	No hay residuos de producto manufacturado	No hay residuos de producto manufacturado
		Ausencia de grasa	No hay grasa	No hay grasa	No hay grasa
		Sin exceso de producto químico	No hay producto químico	No hay producto químico	No hay producto químico
5	Ventanas	No residuos de producto manufacturado	No hay presencia de producto manufacturado	No hay presencia de producto manufacturado	No hay presencia de producto manufacturado
		Ausencia de grasa	No hay presencia de grasa en la zona	No hay presencia de grasa en la zona	No hay presencia de grasa en la zona
		Hay ausencia de producto químico	Ausencia de producto químico	Ausencia de producto químico	Ausencia de producto químico
6	Manija de puertas	No hay evidencia de manchas, residuos de producto manufacturado	No se observa residuos de producto manufacturado ni hay evidencia de manchas	No se observa residuos de producto manufacturado ni hay evidencia de manchas	No se observa residuos de producto manufacturado ni hay evidencia de manchas
7	Puertas	No hay evidencia de manchas, residuos de producto manufacturado	No hay manchas ni residuos de producto manufacturado	No hay manchas ni residuos de producto manufacturado	No hay manchas ni residuos de producto manufacturado
		Ausencia de grasa	No hay presencia de grasa en la zona	No hay presencia de grasa en la zona	No hay presencia de grasa en la zona
		Hay ausencia de producto químico	No hay producto químico	Hay ausencia de producto químico	No se observa restos de producto químico
8	Piso	No hay evidencia de manchas, residuos de producto manufacturado	No hay manchas ni residuos de producto manufacturado	No hay manchas ni residuos de producto manufacturado	No hay manchas ni residuos de ningún producto
		Hay ausencia de grasa	No hay presencia de grasa en la zona	No hay presencia de grasa en la zona	No hay presencia de grasa en la zona
		Hay ausencia de producto químico	No se observa restos de producto químico	No se observa restos de	No se observa restos de

				producto químico	producto químico
--	--	--	--	------------------	------------------

Fuente: Elaboración propia.

Con base en los resultados de la inspección visual realizada en la validación de limpieza menor se determina que se cumple con todos los parámetros críticos evaluados en el protocolo de validación de procesos de limpieza y desinfección de áreas para producción PRO-LIM-2024-002, ya que en las tres réplicas realizadas en las diferentes zonas se aprueban los criterios de aceptación. En la sala en general no se repitieron zonas, se siguió el orden estipulado iniciando con en el techo, luminaria, esquinas redondeas del techo, paredes, ventanas, rejillas del extractor, puertas y finalizando con el piso los cuales no presentan exceso de producto químico, manchas, residuos de producto manufacturado y no hay presencia de producto oleoso.

El tiempo de duración para la ejecución del procedimiento de limpieza se encuentra entre el rango de aceptación de duración en cada uno de los cuartos el cual es de 45 minutos ± 10 min. Y además los parámetros que se deben encontrar los cuartos en temperaturas de 16 °C a 23 °C y humedad relativa de 30 % a 60 % siendo estos parámetros críticos se encuentra en el rango del criterio de aceptación.

En la tabla 12, se presenta un resumen detallado de los resultados obtenidos en las tres réplicas realizadas durante la validación de limpieza mayor en el Laboratorio Zepol S, A cada réplica ha sido evaluada minuciosamente utilizando criterios visuales y análisis microbiológicos que permitan mantener la integridad del entorno de producción.

Tabla 12. Resultados de las validaciones de las 3 réplicas realizadas de la limpieza mayor.

Item	Aspecto	Criterios de aceptación	Resultado Réplica 1	Resultado Réplica 2	Resultado Réplica 3
------	---------	-------------------------	---------------------	---------------------	---------------------

			Cuarto 113	Cuarto 303	Cuarto 111
1	Aspectos generales de la sala	El aire acondicionado se encuentra encendido y su rango de temperatura se encuentre entre 16 °C – 25 °C	Temperatura: <u>20.3</u> °C Humedad Relativa: <u>55.6</u> %	Temperatura: <u>22.3</u> °C Humedad Relativa: <u>54</u> %	Temperatura: <u>20.3</u> °C Humedad Relativa: <u>57</u> %
		El proceso de limpieza se tarda 90 minutos ± 10 aproximadamente según lo estipulado	Tiempo: <u>90</u> min	Tiempo: <u>100</u> min	Tiempo: <u>95</u> min
		No repite zonas cuando limpia y sigue el orden estipulado	No repite zonas y sigue el orden	No repite zonas y sigue el orden	No repite zonas y sigue el orden
		Utiliza agentes químicos a base de amonios cuaternarios	Utiliza la solución de limpieza mayor y el Swipe	Utiliza la solución de limpieza mayor y el Swipe	Utiliza la solución de limpieza mayor y el Swipe
2	Esquinas redondeadas, techo y luminaria	No repite zonas cuando limpia	Se realiza la nebulización	Se realiza la nebulización	Se realiza la nebulización
		Esquinas se encuentran libre de residuos, manchas	No repite zonas	No repite zonas	No repite zonas
		Techo se encuentra seco	Esquinas libres de residuos, manchas	Esquinas libres de residuos, manchas	Esquinas libres de residuos, manchas
		Luminaria se encuentra seca, no tiene residuos de ningún producto	El techo se encuentra seco	El techo se encuentra seco	El techo se encuentra seco
3	Paredes y enchufe	No hay evidencia de manchas, residuos de producto manufacturado	Se encuentra seca y no tiene residuos	Se encuentra seca y no tiene residuos	Se encuentra seca y no tiene residuos
		Ausencia de grasa	No hay manchas ni residuos de ningún producto	No hay manchas ni residuos de ningún producto	No hay manchas ni residuos de ningún producto
		Hay ausencia de producto químico	No hay presencia de grasa en la zona	No hay presencia de grasa en la zona	No hay presencia de grasa en la zona
		No repite zonas cuando limpia	No se observa restos de producto químico	No se observa restos de producto químico	No se observa restos de producto químico
4	Rejillas del extractor	No residuos de producto manufacturado	No se repiten zonas	No se repiten zonas	No se repiten zonas

		Ausencia de grasa	No hay presencia de producto manufacturado	No hay presencia de producto manufacturado	No hay presencia de producto manufacturado
		Sin exceso de producto químico	No hay presencia de grasa en la zona	No hay presencia de grasa en la zona	No hay presencia de grasa en la zona
5	Ventanas	No residuos de producto manufacturado	No hay exceso de producto químico	No hay exceso de producto químico	No hay exceso de producto químico
		Ausencia de grasa	No hay presencia de producto manufacturado	No hay presencia de producto manufacturado	No hay presencia de producto manufacturado
		Hay ausencia de producto químico	No hay presencia de grasa en la zona	No hay presencia de grasa en la zona	No hay presencia de grasa en la zona
6	Manija de puertas	No hay evidencia de manchas, residuos de producto manufacturado	No se observa restos de producto químico	No se observa restos de producto químico	No se observa restos de producto químico
7	Puertas	No hay evidencia de manchas, residuos de producto manufacturado	No hay manchas ni residuos de ningún producto	No hay manchas ni residuos de ningún producto	No hay manchas ni residuos de ningún producto
		Ausencia de grasa	No hay manchas ni residuos de ningún producto	No hay manchas ni residuos de ningún producto	No hay manchas ni residuos de ningún producto
		Hay ausencia de producto químico	No hay presencia de grasa en la zona	No hay presencia de grasa en la zona	No hay presencia de grasa en la zona
8	Piso	No hay evidencia de manchas, residuos de producto manufacturado	No se observa restos de producto químico	No se observa restos de producto químico	No se observa restos de producto químico
		Hay ausencia de grasa	No hay manchas ni residuos de ningún producto	No hay manchas ni residuos de ningún producto	No hay manchas ni residuos de ningún producto
		Hay ausencia de producto químico	No hay presencia de grasa en la zona	No hay presencia de grasa en la zona	No hay presencia de grasa en la zona

Fuente: Elaboración propia.

Por otro lado, en la réplica de la limpieza mayor realizada también se logró cumplir con todos los criterios de aceptación establecidos en el protocolo de validación de procesos de limpieza y desinfección de áreas para producción PRO-LIM-2024-002.

Se estableció una duración de tiempo de 90 ± 10 minutos, por lo que las tres réplicas realizadas en este procedimiento se encuentran entre el rango de aceptación, ya que la réplica uno fue de 90 minutos, la dos de 100 minutos y la tercera de 95 minutos, por lo tanto, cumplen. Además, otro de los parámetros críticos era la temperatura, la cual debía mantenerse entre los $16\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ y en las tres se encontraban en el rango de aceptación, así como también la humedad relativa que su rango era de 30 % y 60 % lo cual fue ideal en las tres réplicas.

La obtención de resultados satisfactorios en la nebulización durante la validación con agentes químicos a base de óxidos y amonios cuaternarios fueron efectivos en la eliminación de una amplia gama de contaminantes, incluyendo microorganismos y residuos de productos farmacéuticos, además que proporciono una uniformidad en la distribución del agente químico en todas las áreas asegurando que todas las superficies y áreas reciban una cobertura completa lo que contribuye a una limpieza efectiva y homogénea.

La evaluación de la apariencia física, libre de residuos, productos oleosos y producto manufacturado fue un análisis que se centró en la inspección visual de las áreas y superficies después del proceso de limpieza la cual se realizó de manera rigurosa las cual en las tres réplicas cumplen con los criterios de aceptación y no genera ninguna desviación, por lo tanto, se podría decir que este proceso cumple con las buenas prácticas de manufactura.

4.3.1 Comprobar que las pruebas microbiológicas obtenidas en el proceso de limpieza garanticen mediante la validación realizada por el Departamento de Servicios Técnicos condiciones óptimas que eviten la contaminación microbiana, la

contaminación cruzada entre productos en el área de producción de Laboratorio Zepol S.A.

En el Laboratorio de Control de Calidad se realizan los análisis de cada una de las muestras, utilizando las técnicas por medio de placas microbiológicas para el muestreo de superficies y el muestreo de partículas viables en el ambiente. Los parámetros críticos del proceso de limpieza se verifican con el fin de asegurar que proceso se ejecute de acuerdo con el procedimiento establecido, los cuales se analizan y se registran.

A continuación, se presentan los resultados obtenidos en los muestreos realizados para el análisis de control de calidad en las pruebas microbiológicas de superficies y partículas viables. Estos resultados reflejan el estado higiénico y la carga microbiana presente en las áreas evaluadas, proporcionando una visión integral de la eficacia de las prácticas de limpieza y desinfección implementadas. Las tablas incluyen datos específicos del recuento microbiano en diferentes zonas del cuarto y partículas viables, permitiendo una evaluación comparativa entre los diferentes momentos de muestreo pre limpieza y post limpieza de las áreas.

Tabla 13. Resultados obtenidos en los muestreos para análisis de control de calidad para las pruebas microbiológicas limpieza menor.

Réplica 01. Cuarto 303				
Punto de muestreo (superficies)	Conteo antes de limpieza (UFC/ m³)		Conteo después de limpieza (UFC/ m³)	
	Bacterias	Hongos y levaduras	Bacterias	Hongos y levaduras
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
Punto de muestreo (partículas viables)	Conteo antes de limpieza (UFC/ m³)		Conteo después de limpieza (UFC/ m³)	
	Bacterias	Hongos y levaduras	Bacterias	Hongos y levaduras

1	5	40	<5	10
2	10	30	<5	20
3	5	35	<5	15
Réplica 02. Cuarto 113				
Punto de muestreo (superficies)	Conteo antes de limpieza (UFC/ m ³)		Conteo después de limpieza (UFC/ m ³)	
	Bacterias	Hongos y levaduras	Bacterias	Hongos y levaduras
1	0	0	0	0
2	1	1	0	0
3	0	0	0	0
Punto de muestreo (partículas viables)	Conteo antes de limpieza (UFC/ m ³)		Conteo después de limpieza (UFC/ m ³)	
	Bacterias	Hongos y levaduras	Bacterias	Hongos y levaduras
1	15	35	<5	<5
2	10	20	5	<5
3	<5	20	<5	<5
Réplica 03. Cuarto 111				
Punto de muestreo (superficies)	Conteo antes de limpieza (UFC/ m ³)		Conteo después de limpieza (UFC/ m ³)	
	Bacterias	Hongos y levaduras	Bacterias	Hongos y levaduras
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
Punto de muestreo (partículas viables)	Conteo antes de limpieza (UFC/ m ³)		Conteo después de limpieza (UFC/ m ³)	
	Bacterias	Hongos y levaduras	Bacterias	Hongos y levaduras
1	5	10	<5	5
2	<5	10	<5	15

3	<5	50	<5	10
---	----	----	----	----

Fuente: Elaboración propia.

En la tabla 13, se observa la comparación de los resultados de partículas viables antes y después de la validación de limpieza menor en los cuartos limpios del Laboratorio Zepol S.A. revela una notable mejora en la calidad del ambiente de producción. Antes de la limpieza, se observaron niveles ligeramente altos de contaminación microbiológica, pero dentro de los criterios de aceptación. Sin embargo, después de la limpieza se registró una reducción significativa en la concentración de partículas viables, lo cual indica una efectiva remoción de contaminantes y una mejora en las condiciones de higiene. La disminución en los niveles de contaminación microbiológica después de la limpieza respalda la confiabilidad del proceso de limpieza y la integridad de la calidad de los productos manufacturados en los cuartos limpios (Anexo 6).

La ausencia de crecimiento microbiano en las superficies (Anexo 8) después de la validación de la limpieza en los cuartos de producción es un resultado altamente positivo, ya que indica la efectividad de los procedimientos de limpieza implementados, lo cual sugiere que las superficies han sido adecuadamente descontaminadas, lo cual confirma la capacidad para mantener un ambiente de producción libre de contaminantes microbianos.

La ausencia de crecimiento microbiano es un indicador clave de la capacidad que tienen los agentes de limpieza para eliminar completamente los contaminantes biológicos, sin embargo, es importante destacar que la eficacia de los agentes de limpieza tiene también la capacidad de disminuir otro tipo de residuos como partículas, grasa, aceites y otro tipo de materias primas.

Tabla 14. Resultados obtenidos en los muestreos para análisis de control de calidad para las pruebas microbiológicas limpieza mayor.

Réplica 01. Cuarto 113

Punto de muestreo (superficies)	Conteo antes de limpieza (UFC/ m ³)		Conteo después de limpieza (UFC/ m ³)	
	Bacterias	Hongos y levaduras	Bacterias	Hongos y levaduras
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
Punto de muestreo (partículas viables)	Conteo antes de limpieza (UFC/ m ³)		Conteo después de limpieza (UFC/ m ³)	
	Bacterias	Hongos y levaduras	Bacterias	Hongos y levaduras
1	5	10	<5	<5
2	<5	15	<5	5
3	<5	5	<5	5
Réplica 02. Cuarto 303				
Punto de muestreo (superficies)	Conteo antes de limpieza (UFC/ m ³)		Conteo después de limpieza (UFC/ m ³)	
	Bacterias	Hongos y levaduras	Bacterias	Hongos y levaduras
1	0	0	1	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
Punto de muestreo (partículas viables)	Conteo antes de limpieza (UFC/ m ³)		Conteo después de limpieza (UFC/ m ³)	
	Bacterias	Hongos y levaduras	Bacterias	Hongos y levaduras
1	25	85	20	55
2	15	30	<5	<5
3	<5	50	<5	10
Réplica 03. Cuarto 111				
Punto de muestreo (superficies)	Conteo antes de limpieza (UFC/ m ³)		Conteo después de limpieza (UFC/ m ³)	
	Bacterias	Hongos y levaduras	Bacterias	Hongos y levaduras

1	2	2	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
Punto de muestreo (partículas viables)	Conteo antes de limpieza (UFC/ m ³)		Conteo después de limpieza (UFC/ m ³)	
	Bacterias	Hongos y levaduras	Bacterias	Hongos y levaduras
1	10	30	<5	10
2	10	45	<5	<5
3	10	35	<5	<5

Fuente: Elaboración propia.

En medios de cultivo como agar tripticasa soya y sabouraud dextrosa para microorganismo aerobios viables, revelaron la presencia de crecimiento de bacterias, hongos y levaduras (Anexo 7), sin embargo, el recuento de colonias en las muestras analizadas son menores a los valores establecidos en los criterios de aceptación, por lo tanto, se encuentran dentro del rango aceptado y establecido en el protocolo de validación; se sugiere que los procedimientos de limpieza mayor implementados son en general efectivos para mantener la carga microbiana dentro de los límites aceptables.

Los cambios en las unidades formadoras de colonias del muestreo microbiológico antes y después de la limpieza fueron indicadores cruciales de la efectividad del proceso de limpieza, se observa que antes de la limpieza los recuentos de UFC fueron más altos debido a la acumulación de microorganismos en las superficies, después de la limpieza el recuento de UFC disminuyeron significativamente lo que indica una reducción importante en la carga microbiana, esta disminución es el resultado deseado del proceso de limpieza, ya que se encuentra entre el criterio de aceptación tanto en el muestreo de superficies como en el muestreo de partículas viables (Anexo 9).

La importancia de las nebulizaciones en el procedimiento de limpieza mayor radica en la capacidad de desinfectar de manera integral el ambiente de los cuartos, ya que permitió la distribución uniforme de agentes desinfectantes en el aire, alcanzando áreas de difícil acceso, por lo tanto, esta práctica completa los procedimientos de limpieza para mantener las áreas controladas libres de contaminantes.

En el Anexo 4, se muestran todos los puntos de muestreo de los cuartos que se incluyeron en la validación, estos puntos fueron ubicados considerando la localización y su cercanía con el producto, así como la facilidad de acceder a estos puntos para ejecutar la limpieza.

4.2 Recomendaciones

- Realizar auditorías internas periódicas para evaluar el seguimiento correcto de los procedimientos de limpieza y el cumplimiento de los SOPs.
- Revisar y actualizar los procedimientos de limpieza y validación de equipos, ya que es importante mantener ambientes controlados estrictos en cada uno de los cuartos, ya sea cuartos de manufactura o llenado.
- Proporcionar formación continua al personal de limpieza y a los operadores de producción sobre las técnicas de limpieza, la importancia de la validación y el cumplimiento de los SOPs.
- Mantener las condiciones ambientales (temperatura y humedad) siempre dentro de los rangos adecuados, para ayudar a prevenir el crecimiento excesivo de microorganismos.
- Mantener actualizados la rotulación cuando se está ejecutando la limpieza y cuando ya el proceso ha finalizado, ya que es importante asegurar el estado en el que se encuentra la limpieza durante el día.

- Asegurar el cumplimiento del cronograma de los horarios de las limpiezas es crucial para mantener la eficacia del proceso y entornos controlados de los cuartos limpios del Laboratorio Zepol S.A.

CAPÍTULO V – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

5.1.Referencias

1. Meoño R. Implementación de un sistema de gestión de buenas prácticas de manufactura (BPM), para una industria farmacéutica. [Tesis de grado Ingeniería Industrial]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala; 2021. Disponible en: <http://www.repositorio.usac.edu.gt/16088/1/Rafael%20Roel%20Meo%20Bl%20Mazariegos.pdf>
2. Ugarte L, Orccosupa J. Validación de procesos de limpieza en equipos de fabricación de líquidos orales en una planta farmacéutica privada – Lima. [Tesis de Licenciatura en Químico Farmacéutico]. Cusco, Perú: Universidad de Nacional de San Antonio Abad del Cusco; 2020. Disponible en: https://repositorio.unsaac.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12918/5509/253T20200291_TC.pdf?sequence=1&isAllowed=y
3. Álvarez M. Diseño de investigación de una propuesta de mejora a una metodología para la validación de los procedimientos de limpieza y desinfección en una farmacéutica con base en normativas definidas por la OMS. [Tesis de Licenciatura en Químico Farmacéutico]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala; 2022. [citado el 7 de abril de 2024]. Disponible en: <http://www.repositorio.usac.edu.gt/18940/1/Mar%20ADa%20Alejandra%20Alvarez%20Mendez.pdf>
4. Laboratorios Zepol S.A.. [Internet]. San José, Costa Rica; Zepol; 2024. [consultado el 5 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://labzepol.com/>
5. Rivera I, Morales J. Mejora en el Proceso de Limpieza en los Equipos de Manufactura [Internet]. [citado el 6 de febrero de 2024]. Disponible en:

https://prcrepository.org/bitstream/handle/20.500.12475/1646/PUPR_CEAH_SJU_SP22_MME_Ivette%20Rivera%20Mercado_Article.pdf?sequence=1&isAllowed=y

6. ISO 14644-1:2015 Cleanrooms and associated controlled environments — Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration Rev Pensamiento actual. [Internet]. [citado el 7 de abril de 2024]. Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/pensamiento-actual/article/view/29526/29648>
7. Foster E. El criterio de diseño de una sala limpia farmacéutica. [Internet]. [citado el 6 de febrero de 2024]. Disponible: <https://www.setefa.co.cr/images/disesalalimpia.pdf>
8. Chamorro M, Pardo V. 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. [Tesis de grado Ingeniería Ambiental] Bogotá, Colombia: Universidad de la Salle; 2020. [citado el 5 de abril de 2024]; Disponible en: https://ciencia.lasalle.edu.co/cgi/viewcontent.cgi?article=2876&context=ing_ambiental_sanitaria
9. Santos H, Ribeiro G, Ribeiro L. Validación de limpieza en la industria farmacéutica. Rev Desafíos. [Internet]. 2022. [citado el 5 de abril de 2024]; 09 (02) Disponible en: <https://sistemas.uft.edu.br/periodicos/index.php/desafios/article/view/13794/20158>
10. Cruz Y. Elaboración de una guía para el diseño de un protocolo de validación de limpieza fisicoquímica. [Tesis de Licenciatura en Química y Farmacia] San Salvador: Universidad del Salvador; 2021. [citado el 5 de abril de 2024]; Disponible en: <https://oldri.ues.edu.sv/id/eprint/25715/1/16103808.pdf>

11. González L. 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. [Tesis de grado Química Farmacéutica]. Cartagena, Colombia: Universidad de Cartagena; 2020. Disponible en: <http://www.repositorio.usac.edu.gt/3379/1/Lourdes%20Andrea%20Gonz%C3%A1lez%20L%C3%B3pez.pdf>

12. Ordaz M. Validaciones de procesos de manufactura para la industria médica. [Tesis de Maestría en Administración]. Tijuana, México; Instituto Tecnológico de Tijuana 2022. Disponible en: <http://51.143.95.221/bitstream/TecNM/6118/1/Tesis%20Marco%20Antonio%20Ordaz%20Gonzalez.pdf>

13. Monterroso A. Validación de un sistema de agua desmineralizada por intercambio iónico en una industria farmacéutica transnacional. [Tesis de Licenciatura Químico Farmacéutico]. Guatemala: Universidad del Valle; 2020. Disponible en: <https://repositorio.uvg.edu.gt/static/flowpaper/template.html?path=/bitstream/handle/123456789/3606/Tesis%20Disco.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

14. Farfan M. Diseño e implementación de un proceso de validación de limpieza basado en las Buenas Prácticas de Manufactura en una planta de fabricación de líquidos y semisólidos de una empresa farmacéutica en Lima – Perú. [Tesis de Licenciatura Químico Farmacéutico]. Perú: Universidad Cayetano Heredia; 2023. Disponible en: https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/14372/Diseno_FarfanG_alvez_Maria.pdf?sequence=1&isAllowed=y

15. Villanueva T. Propuesta de un procedimiento operativo estándar (POE) del almacenamiento de materias primas para un laboratorio farmacéutico nacional en

Lima, 2022. [Tesis de Licenciatura Químico Farmacéutico]. Perú: Universidad Nacional de Trujillo: 2022 Disponible en: <https://dspace.unitru.edu.pe/server/api/core/bitstreams/0dd91e6c-4e56-4b30-a1df-1c363840fc31/content>

16. Cáceres Y, Vanegas L. Diseño y evaluación de procedimientos para el área de microbiología del laboratorio de control de calidad de medicamentos (LCCM), en limpieza, sanitización, y monitoreo ambiental de superficies, mayo 2019 - febrero 2020 [Tesis de Licenciatura Químico Farmacéutico]. Nicaragua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; 2020. Disponible en: <http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/bitstream/123456789/9541/1/251765.pdf>
17. Arias A. Evaluación a nivel laboratorio, de la acción desinfectante y desengrasante del vinagre sintético blanco al 4 %, con vida de anaquel caducada, como sustituto a productos químicos comunes [Tesis de grado Ingeniería Químico]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala; 2019. Disponible en: <http://www.repositorio.usac.edu.gt/13971/1/Andrea%20Ivonne%20Arias%20Flores.pdf>
18. Martínez J. Validación de la actividad biocida de seis desinfectantes, utilizados para mantener la inocuidad de la planta de una industria farmacéutica. [Tesis de Licenciatura Ingeniería Químico]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala; 2019. Disponible en: <http://www.repositorio.usac.edu.gt/14338/1/Jennifer%20Andrea%20Mart%C3%ADnez%20De%20la%20Roca.pdf>
19. Mosquera M. Evaluación fisicoquímica y microbiológica en el desempeño de las áreas de producción de productos naturales y cosméticos en el laboratorio NEOFÁRMACO

del Ecuador CIA. LTDA. [Tesis de Licenciatura Ingeniería en Biotecnología]. Ecuador: Universidad Técnica de Ambato; 2022. Disponible en: <https://repositorio.uta.edu.ec/bitstream/123456789/36570/1/CBT%20016.pdf>

20. [Behrens D, Schafer J, Keck C, Runkel F. \(2022\)](#). Application of Biofluorescent Particle Counters for Real-Time Bioburden Control in Aseptic Cleanroom Manufacturing. Applied Sciences (Basel, Switzerland). [Recuperado de: https://www.mdpi.com/2076-3417/12/16/8108](https://www.mdpi.com/2076-3417/12/16/8108)
21. Parreño A. Metodología de Investigación en Salud. Riobamba. 1a ed. Riobamba, Ecuador: Instituto de Investigaciones; 2016.
22. Laboratorios Zepol S.A. Procedimiento estándar de operación manejo de riesgos. 5a ed. San José: Laboratorios Zepol S.A.; 2022.

CAPÍTULO VI – ANEXOS

6.1 Anexos

Anexo 1. Bitácora semanal de las actividades realizadas durante el internado en Laboratorio Zepol S.A. durante el periodo de enero a junio 2024.

Semana	Descripción breve de actividades semanales (aspectos objetivos)	Su reflexión acerca de las actividades semanales (aspectos subjetivos)
<p>1 (8/01/24 – 12/01/24)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se realizaron durante la semana las capacitaciones internas de la empresa, las cuales fueron: <ul style="list-style-type: none"> ○ Capacitación sobre el SOP-CAL-03. ○ Capacitación respuesta ante Emergencias. ○ Capacitación de manejo de residuos. ○ Inducción de Matices Zepoleros y 7 hábitos. ○ Inducción salud ocupacional. ○ Inducción a 4 Disciplinas de la ejecución y Trello. ○ Inducción ISO 14001. ○ Capacitación de productos Zepol. 	<p>Las capacitaciones son necesarias para conocer más sobre de qué manera se trabaja, cuáles, con las metas, sus valores, y lo que se quiere lograr como industria, para trabajar todos en conjunto para un mismo objetivo.</p> <p>Las instalaciones me parecieron ordenadas y limpias. Y sobre todo la cordialidad y amabilidad que tienen los empleados para los internos.</p>
<p>2 (15/01/24 – 19/01/24)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Capacitaciones sobre las diferentes calificaciones de los equipos. <ol style="list-style-type: none"> 1. SOP-F&E-01: Establecimiento 	<p>Se conoció el área de producción y se ejecutó una validación durante 3 días a lotes de un producto de CMD (Desarrollo y</p>

	<p>del sistema de validaciones y calificaciones del Laboratorio Zepol.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. SOP-F&E-02: Calificación de equipos. 3. SOP-F&E-03: Calificación de instalaciones. 4. SOP-F&E-05: Calificación de sistemas críticos. 5. SOP-F&E-06: Validación de procesos productivos. 6. SOP-F&E-07: Validación de procesos de limpieza. <ul style="list-style-type: none"> • Se realizó una reunión sobre el tema de investigación y las funciones que iba a realizar en el internado. • Se realizó el Protocolo de validación del proceso de manufactura de tres lotes de la crema F3. • Se empezó a desarrollar el tema de investigación y el objetivo general del trabajo. • Se participó en la reunión anual de la empresa en la cual se habló sobre los resultados del 2023 y las metas del 2024. 	<p>Manufactura) por contrato a terceros.</p>
<p>3 (22/01/24- 26/01/24)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se ejecutó la recalificación de operación e instalación del viscosímetro VIS-01. 	<p>Se pudo conocer el laboratorio de Control de Calidad, ya que se desarrolló la calificación del</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Se realizaron los reportes de ambos protocolos. • Se realizaron fichas técnicas de 3 productos para el departamento de Investigación y Desarrollo. • Se le brindó colaboración al departamento de talento humano sobre la actualización de los expedientes del personal de la empresa. • Se avanzó con el trabajo final de graduación, se terminaron los objetivos específicos y la introducción. 	<p>viscosímetro que se encuentra en ese Departamento.</p>
<p>4 (29/01/24 – 02/02/24)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se avanzó con el trabajo final de graduación, iniciando con la justificación del trabajo. • Se realizó el protocolo de recalificación de instalación y operación de la cámara de estabilidad CAE-01. • Se ejecutó la validación del protocolo de recalificación de instalación de la cámara de estabilidad y posteriormente el reporte correspondiente. • Se realizó el protocolo de recalificación de instalación y operación del tanque TAN-23. • Se realizó el protocolo de 	<p>Se obtiene más conocimiento sobre la elaboración de protocolos de calificación de equipos, además se conoció el área de empaque, ya que se calificó la codificadora que se encuentra en el lugar.</p>

	<p>recalificación de instalación y operación de la selladora SEL-23.</p>	
<p>5 (5/02/24 – 9/02/24)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se termina de hacer parte del avance 1, y se termina la bitácora para presentarla completa hasta esta semana. • Se realiza el protocolo de calificación de instalación y operación de la Marmita 05. • Se ejecutó la calificación de instalación de la selladora y el túnel termoencogido. • Se inició con el análisis y evaluación de riesgo de los cuartos limpios en la planta de producción para el trabajo final de graduación 	<p>Se tiene una mejor perspectiva sobre lo que consiste el trabajo de investigación y se logra.</p> <p>Se conoce más sobre los equipos que se encuentran en la planta de producción específicamente en el área de empaque.</p>
<p>6 (12/02/24 - 16/02/24)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se realiza el reporte de la selladora y el túnel termoencogido. • Se continua con el análisis de riesgo de los cuartos limpios post producción. • Se verificó el procedimiento de sanitización de los cuartos limpios de la planta de producción. • Ejecución del protocolo de calificación de la Cámara de estabilidad. • Se realizó la ficha técnica de varias materias primas y de empaques terciarios. 	<p>Se aplica el plan de ejecución y su respectivo reporte sobre la operación de la cámara de estabilidad, dando como resultado que el equipo se mantiene en óptimas condiciones operativas. Se estudiaron los resultados obtenidos del análisis de riesgo de los cuartos limpios y muestrean los resultados microbiológicos de superficie y de partículas viables.</p> <p>Se evaluó la ficha técnica de las materias primas y sus</p>

		especificaciones.
7 (19/02/2024 - 23/02/2024)	<ul style="list-style-type: none"> • Se avanzó con el trabajo final de graduación, continuando con el marco referencial de TFG. • Se inició con la actualización del procedimiento de limpieza y desinfección de los cuartos limpios de producción. 	<p>Se realiza una investigación bibliográfica sobre las posibles definiciones del marco referencial.</p> <p>Se obtienen los resultados del análisis de los puntos críticos y tener una mejor perspectiva sobre el mapeo microbiológico de superficies y de partículas viables.</p>
8 (26/02/2024 – 1/03/2024)	<ul style="list-style-type: none"> • Se realizó el protocolo de recalificación de instalación y operación de la banda transportadora BAT-10. • Se ejecutó la validación del protocolo de recalificación de instalación de la banda transportadora BAT-10 y posteriormente el reporte correspondiente. • Se realizó el desarrollo de una línea de productos para el cuerpo el cual incluye body oil, body wash, bloqueador, crema los cuales son productos solicitados por el departamento CMD. 	<p>Se aplica el plan de ejecución y su respectivo reporte sobre la banda transportadora BAT- 10, dando como resultado que el equipo se mantiene en óptimas condiciones operativas.</p> <p>Se conoce más sobre la forma de desarrollar productos en el departamento encargado y se logra obtener más conocimientos y ejecutar las diferentes preparaciones.</p>
9 (4/03/2024 – 8/03/2024)	<ul style="list-style-type: none"> • Se avanzó con el trabajo final de graduación, continuando con el marco referencial de TFG. 	<p>Se aplica el plan de ejecución y su respectivo reporte sobre la operación del molino MOL-03 y</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Se realizó el protocolo de recalificación de instalación y operación del molino MOL- 03 y Empacadora de sachets EMP-01 • Se ejecutó la validación del protocolo de recalificación de instalación y operación del molino MOL-03 y Empacadora sachets EMP-01 • Se aplica el plan de ejecución y su respectivo reporte sobre la operación del molino MOL-03 y de la Empacadora de sachets EMP-01 dando como resultado que el equipo se mantiene en óptimas condiciones operativas y posteriormente el reporte correspondiente. 	<p>de la Empacadora de sachets dando como resultado que el equipo se mantiene en óptimas condiciones operativas.</p>
<p>10 (11/03/2024 – 15/03/2024)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se realizó el protocolo de calificación de instalación y operación de la banda transportadora BAT-05 • Se ejecutó la validación del protocolo de recalificación de instalación de la de la banda transportadora BAT-05 y posteriormente el reporte correspondiente. • Se inició con la investigación y el desarrollo de un gel dental solicitado por el departamento de CMD. • Se realiza la especificación de 	<p>Se aplica el plan de ejecución y su respectivo reporte sobre la operación e instalación de la banda transportadora dando como resultado que el equipo se mantiene en buenas condiciones y funcionando correctamente.</p>

	<p>calidad del producto primario de un gel dental.</p>	
<p>11 (18/03/2024 – 22/03/2024)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se avanzó con el trabajo final de graduación, continuando con el marco metodológico de TFG. • Se realizó el desarrollo de un enjuague bucal bifásico, el cual es un producto solicitado por el departamento CMD. • Se realizó el protocolo de recalificación de instalación y operación del plato giratorio PLA-04 • Se ejecutó la validación del protocolo de recalificación de instalación y operación del plato giratorio PLA-04 y posteriormente el reporte correspondiente. • Se realiza la especificación de calidad de empaques secundarios. 	<p>Se enfocó en la realización en el desarrollo de pruebas piloto un enjuague bucal bifásico para verificar que la compatibilidad de materias primas.</p>
<p>12 (25/03/2024 – 29/03/2024)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • El laboratorio Zepol se encuentra cerrado. 	<p>Se encuentra cerrado por motivos de semana santa.</p>
<p>13 (01/04/2024 – 05/04/2024)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se inicia el desarrollo del proyecto de bloqueadores solares en el Laboratorio de investigación y desarrollo del laboratorio Zepol S.A. • Se termina de realizar el segundo avance del trabajo final de graduación. 	<p>Se elaboraron productos piloto de los bloqueadores para mostrarle al departamento de mercadeo y comercial para valoración del aspecto final del producto.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Se inicia la investigación sobre los productos químicos ideales para la 	
<p>14 (08/04/2024 – 12/04/2024)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se realiza la actualización del manual de puestos de los empleados de Laboratorio Zepol S.A. • Se realizó en el laboratorio de microbiología un análisis de microorganismos presentes en agua por medio de membranas. 	<p>Redactar la documentación y ejecutar la calificación del equipo del equipo BAT-10 utilizada para el proceso de empaque, la cual verifica el estado físico, instalación eléctrica, documentación del manual de uso y limpieza, así como también el funcionamiento de operación.</p> <p>Se realiza el análisis como parte de procesos rigurosos del departamento del control de calidad verificando la presencia de microorganismo en el agua, y agua purificada.</p>
<p>15 (15/04/2024 – 19/04/2024)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se ejecutó la validación del protocolo de recalificación de instalación y operación del Microscopio MIC-01 y del Baño María BAM-01. • Se ejecutó el protocolo de recalificación de instalación y operación del tanque TAN-23. • Se inicia con la realización del nuevo protocolo de validación de limpieza de los cuartos limpios de producción. 	<p>Se aplica el plan de ejecución y su respectivo reporte sobre la operación del Microscopio MIC-01 y del Baño María BAM-01 dando como resultado que el equipo se mantiene en óptimas condiciones operativas.</p>
<p>16</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se realiza la presentación para la 	<p>Se redacta el protocolo de</p>

<p>(22/04/2024 – 26/04/2024)</p>	<p>capacitación, y se termina el SOP de limpieza y desinfección de áreas de producción.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se realizó el protocolo de recalificación de instalación de las codificadoras COD-11 y COD-12. • Se realizaron mejoras en el aspecto físico de los bloqueadores, realizando otras formulaciones. • Se continua con la realización del nuevo protocolo de validación de limpieza de los cuartos limpios de producción. 	<p>recalificación para evaluar la instalación de las codificadoras COD-11 y COD-12.</p> <p>Se realiza una revisión del procedimiento para posteriormente enviarse a revisión y aprobación por parte de aseguramiento de calidad y director de operaciones.</p> <p>Se realiza el control de cambios del nuevo procedimiento de limpieza y desinfección.</p>
<p>17 (29/04/2024 – 03/05/2024)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se ejecutó la validación del protocolo de recalificación de operación de las codificadoras COD-11 y COD-12. • Se realiza capacitación al personal de producción de manera presencial y a personal administrativo, y personal del departamento de dirección técnica de manera virtual sobre la actualización del SOP de limpieza y desinfección de áreas de producción. • Se realizan las correcciones del segundo avance del trabajo final de graduación. 	<p>Redactar la documentación y ejecutar la calificación de los equipos, la cual verifica el estado físico, instalación eléctrica, documentación del manual de uso y limpieza, así como también el funcionamiento de operación.</p> <p>Se mejora el trabajo final de graduación el cual se corrige las cosas que se deben mejorar y añadir.</p>
<p>18 (06/05/2024 – 10/05/2024)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se realiza la capacitación al personal de producción de Buenas prácticas de manufactura enfocado en 	<p>Tras haber logrado terminar el protocolo de validación de limpieza de los cuartos limpios,</p>

	<p>validación de procedimientos de limpieza y auditoría de calidad.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se ejecutó el protocolo de recalificación de instalación y operación del tanque TAN-23. 	<p>se inició con el desarrollo de todo el proceso de validación.</p> <p>Redactar la documentación y ejecutar la calificación del equipo del equipo TAN-23 utilizada en productos cosméticos verificando el funcionamiento de operación.</p>
<p>19 (13/05/2024 – 17/05/2024)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se ejecutó el protocolo de validación del proceso de manufactura del Zpol Ultra en tres lotes diferentes. • Se inicia con la implementación de la validación de los cuartos limpios y se procede a tomar las muestras microbiológicas de superficies y de partículas viables • Se redacta el protocolo de recalificación de instalación de las codificadoras COD-11 y COD-12. 	<p>El departamento de microbiología se toma las muestras de las áreas que se realizó la validación para posteriormente brindar los resultados.</p> <p>Se verifica todos los parámetros críticos y los criterios de aceptación a evaluar en los diferentes cuartos limpios de la planta de producción.</p> <p>Y el monitoreo de partículas viables y muestras de superficies.</p>
<p>20 (20/05/2024 – 24/05/2024)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se continua con el proceso de validación de la limpieza mayor de los cuartos limpios de la planta de producción. • Se analizan los primeros resultados microbiológicos de la limpieza menor obtenidos. 	<p>Se realiza el análisis de los primeros resultados microbiológicos generados en la validación de la limpieza menor que se ejecutó en la semana 19. documento.</p>
<p>21 (27/05/2024 –</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se termina con el desarrollo del avance final del proyecto. 	<p>Desarrollo de la última parte de los logros del TFG para proceder</p>

31/05/2024)		con las recomendaciones y formato del
-------------	--	---------------------------------------

Anexo 2. Protocolo de validación de procesos de limpieza y desinfección de áreas para producción.

LABORATORIOS ZEPOL, S.A.
 PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE PROCESOS DE LIMPIEZA
 CÓDIGO PRO-LIM-2024-002 VERSIÓN 01

Protocolo de Validación de Procesos de Limpieza

Limpieza y Desinfección de las Áreas para Producción **PRO-LIM-2024-002**



Anexo 3. Reporte de validación de procesos de limpieza y desinfección de áreas para producción.

LABORATORIOS ZEPOL, S.A.
REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESOS DE LIMPIEZA
CODIGO REP-LIM-2024-002 VERSIÓN 01

Reporte de Validación de Procesos de Limpieza


Limpieza y Desinfección de las Áreas para Producción

REP-LIM-2024-002



LABORATORIOS
ZEPOL^{SA}

Anexo 4. Hoja de capacitación al personal involucrada en la validación de limpieza de la planta de producción del Laboratorio Zepol.



DEPARTAMENTO DE GESTION DE TALENTO

REGISTRO DE CAPACITACIÓN

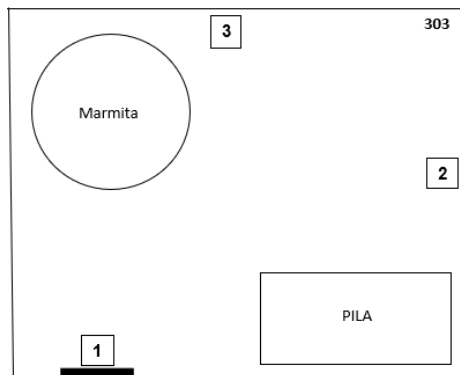
Clasificación de la Capacitación:

Información General.
 Entrenamiento en el Puesto.
 Plan de Intercambio y/o entrenamiento 4 pasos: 1 () 2 () 3 () 4 ().
 Función
 Clave: _____
 Otro: Validación de limpieza y desinfección

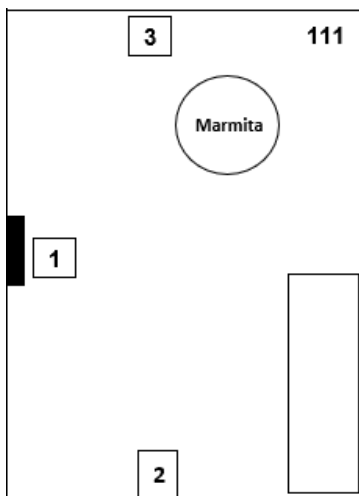
Tema:	Validación de limpieza y desinfección menor
Facilitador: Nombre y Firma (ISO)	Leticia Brenes Redondo L. Brenes
Fecha:	14/05/2024
Duración:	30 minutos
Forma de valoración de la eficacia:	Ejecución de la validación

Anexo 5. Mapa de muestreo de los cuartos limpios a validar en la planta de producción del Laboratorio Zepol S.A.

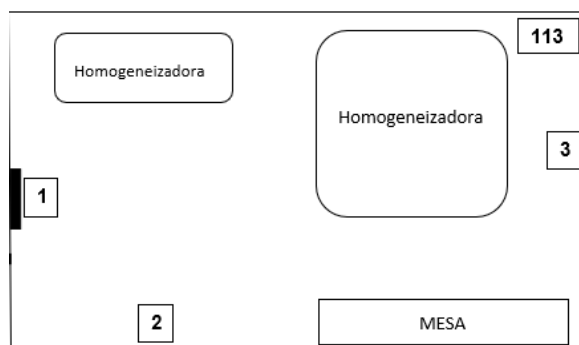
Mapa de muestreo del cuarto 303 de partículas viables y superficies.



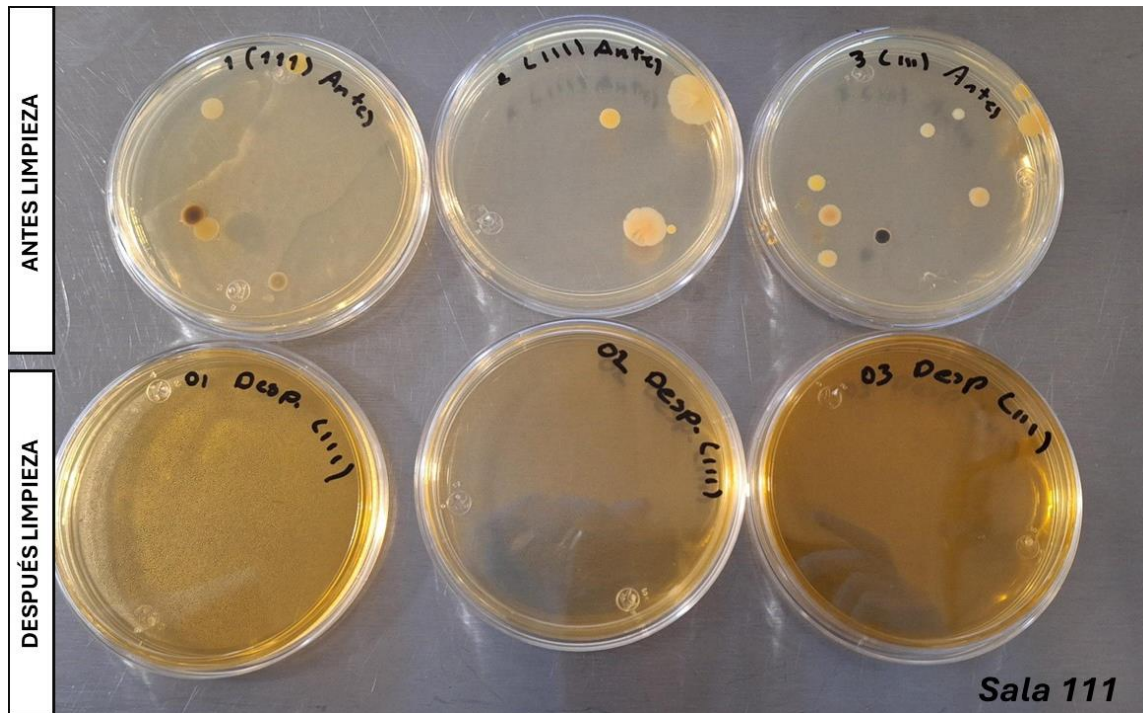
Mapa de muestreo del cuarto 111 de partículas viables y superficies.



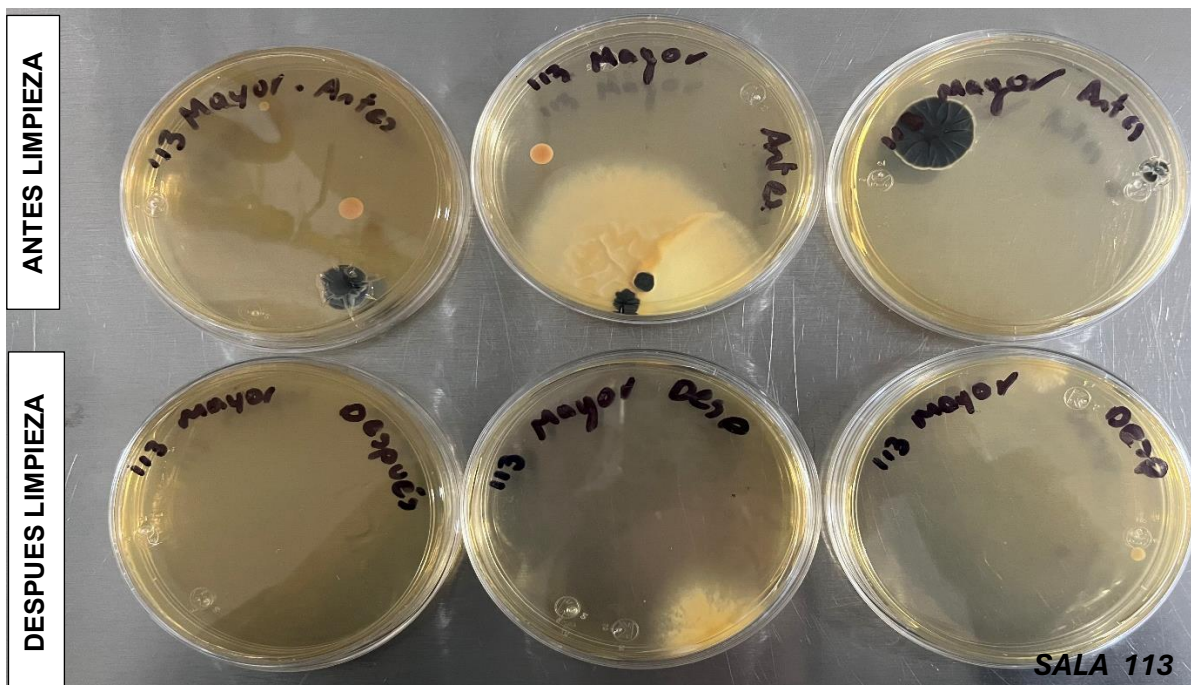
Mapa de muestreo del cuarto 113 de partículas viables y superficies.



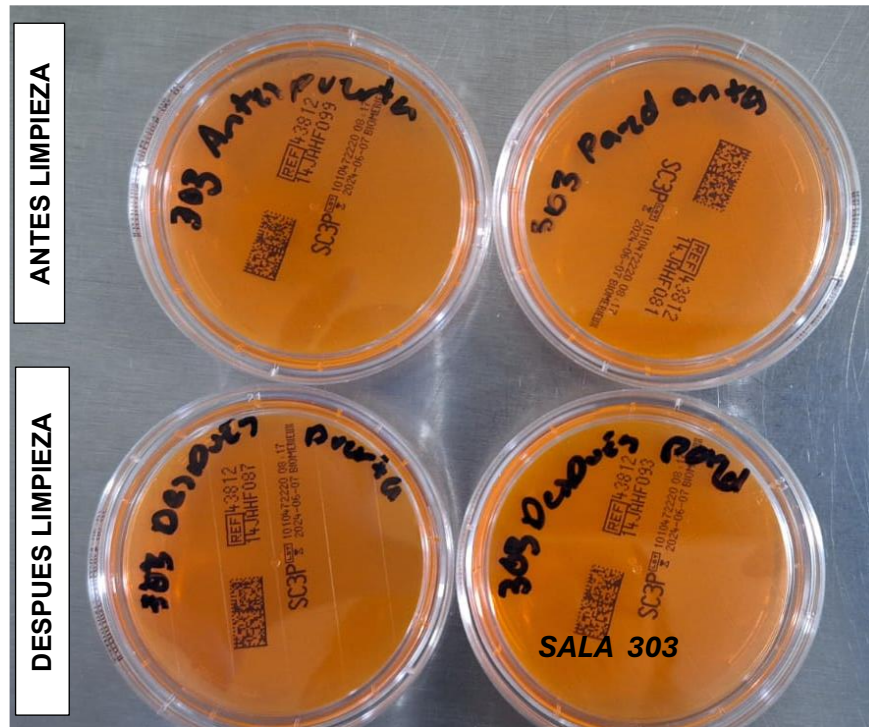
Anexo 6. Resultados de las placas de partículas viables de la limpieza menor antes y después de la limpieza en cada uno de los cuartos realizada la validación.



Anexo 7. Resultados de las placas de partículas viables de la limpieza mayor antes y después de la limpieza en cada uno de los cuartos realizada la validación.



Anexo 8. Resultados de las placas de superficies de la limpieza menor antes y después de la limpieza en cada uno de los cuartos realizada la validación.



Anexo 9. Resultados de las placas de superficies de la limpieza mayor antes y después de la limpieza en cada uno de los cuartos realizada la validación.

