# Evaluación del Diseño de Limpiezas Menores en los Equipos de Transferencia y la Bomba Peristáltica que contienen Suspensión No Funcional Opadry®

*Autor: Alondra P. Viruet Nieves*
*Mentor: Rafael Nieves Castro, PharmD*
*Departamento de Ingeniería, Mastría en Manufactura Competitiva*

## Resume

Los procesos de manufactura requieren ser mejorados con el fin de obtener su rendimiento máximo. Debido a esto, se requiere ser capaz de identificar áreas de mejoras que tengan la capacidad de causar un impacto significativo en la producción. Esta investigación identifica una posible área de mejora mediante la implementación de limpiezas menores entre limpiezas mayores de los equipos de transferencias y la bomba peristáltica con revestimiento Opadry®. Para desarrollar el diseño de alto nivel de esta limpieza menor se estará utilizando la metodología DMADV que consiste en cinco fases que proporcionan un espacio para establecer las bases del proyecto, analizar los aspectos críticos de la calidad, proponer diseños que permitan seleccionar el de alto nivel que será verificado mediante los análisis correspondientes. La validación de la limpieza menor de los equipos de transferencia y la bomba peristáltica permiten la posibilidad de asumir un aumento significativo de producción por parte del cliente.

**Palabras Claves:** *Bomba Peristáltica, Equipos de Transferencia, Limpieza Menor, Revestimiento Opadry®.*

## Introducción

Identificar áreas de mejoras es imprescindible ya que provee la capacidad de aumentar el potencial ante la competencia y de mantener la confianza con los clientes. En la farmacéutica de servicios relevante para ésta investigación se identificó que se hacen campañas largas de una misma dosis del mismo producto y no existe un procedimiento para realizar limpieza menor de los equipos de transferencia y la bomba peristáltica entre limpiezas mayores. Por lo tanto, esta investigación tiene el objetivo de evaluar el diseño de la limpieza menor de los equipos de transferencia y de la bomba peristáltica que contienen suspensión no funcional Opadry® según las regulaciones correspondientes.

## Marco Teórico

La limpieza mayor se caracteriza por ser una limpieza más exhaustiva de los equipos y/o cuartos. La limpieza menor elimina residuos a menor profundidad y solo se hacen entre lotes de un mismo producto y dosis.

Según la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) la limpieza menor no requiere la misma rigurosidad de validación que requiere la limpieza mayor. Sin embargo, debe existir evidencia analítica que evidencie que la limpieza es segura y efectiva. Además, requiere un procedimiento que detalle los pasos de la limpieza menor y su debido registro de limpieza [1]. Por otro lado, tanto la "International Council for Harmonisation" (ICH) como la "European Medicines Agency" (EMA) en sus respectivas guías afirman que tienen que haber procedimeintos escritos que detallen la limpieza de sus equipos de manera que sean reproducibles y efectivos [2,3]. La "ICH" establece la importancia de realizar limpiezas a intérvalos cuando el equipo tiene campañas de lotes sucesivas asignadas con el fin de evitar la acumulación del material [2]. Ambas sugieren métodos analíticos que identifiquen ausencia o presencia de residuo o contaminante [2,3].

Esta investigación utilizó DMADV, metodología de diseño aplicable para el desarrollo de productos, servicios y/o procesos [4].

## Metodología

Se utilizó la metodología DMADV para lograr los objetivos para esta investigación. En la fase de definir, se realizó una Carta de Proyecto con el objetivo clarificar los aspectos fundamentales del proyecto. Para la fase de medición se definió los requerimientos críticos de calidad (CTQ). En la fase de análisis se elaboró dos diagramas de flujos de alternativas de diseño. Además, se realizó un análisis de modo y efecto de fallo (AMEF). En la fase de diseño se describió un prototipo de limpieza menor de los equipos de transferencia y bomba peristáltica en Opadry®. En la etapa de verificación se detalló la logística de las pruebas que se estarán implementando en los lotes para verificar y validar la limpieza menor de los equipos de transferencia y bomba peristáltica. Además, se describieron las pruebas que evidencian que el diseño de alto nivel de la limpieza menor puede ser validable.

## Resultados y Discusión

**Tabla 1**
**Carta de Proyecto**

| DMADV – Carta de Proyecto |
|---|
| **Título del Proyecto:** Evaluación del Diseño de Limpieza Menor de los equipos de Transferencia y la Bomba Peristáltica que contienen Suspensión No Funcional Opadry® |
| **Caso del negocio**: La farmacéutica de servicios desea identificar áreas de mejoras que le provea un aumento de capacidad en la producción de tabletas revestidas por Opadry® para poder ofrecerle un mejor servicio al cliente ante algún posible aumento en la demanda de la tableta sólida "x" de uso oral y así aumentar la confianza con el cliente y financieramente. |
| **Enunciado del problema:** La farmacéutica de servicios anticipa un posible aumento en la manufactura de tabletas sólidas "x" de uso oral en tres dosis que requieren ser revestida por Opadry®. Se han identificado las limpiezas del sistema de transferencia y la bomba peristáltica como área de mejora debido a que actualmente solo se cuenta con limpiezas mayores las cuales requieren mucho tiempo. De este modo se le provee confianza al cliente de la capacidad para manufacturar y asumir un mayor volumen. |
| **Objetivos/Metas:** Proponer y evaluar el diseño de la limpieza menor para el sistema de transferencia y bomba peristáltica que contengan suspensión Opadry® y así reducir la frecuencia de limpiezas mayores entre lotes de suspensión Opadry® de 3 a 12 lotes. |
| **Primicia del proyecto:** Diseñar limpieza menor del sistema de transferencia y bomba peristáltica que sea capaz de reducir limpiezas mayores entre lotes revestidos en Opadry®. |
| **Restricciones:** Disponibilidad de un intercambiador de calor para el agua USP. |
| **Suposición:** Delinear registro oficial de lotes manufacturados con limpiezas menores. |
| **Partes interesadas:** Alta gerencia de la farmacéutica de servicios y clientes. |

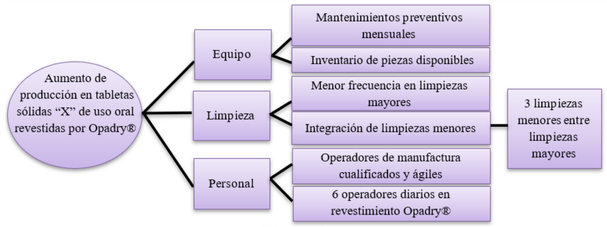
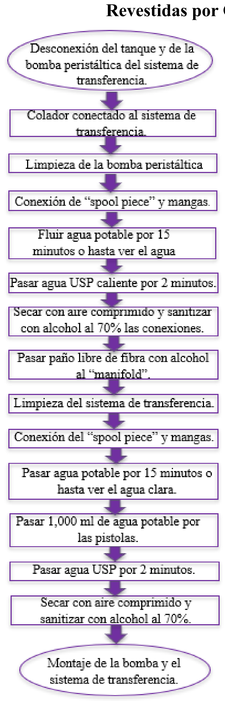



**Figura 1**
**Árbol CTQ para Aumento en Producción de Tabletas Sólidas "X" de Uso Oral Revestidas por Opadry®**



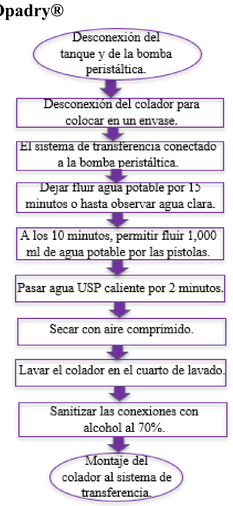




**Figura 2**
**Diseño de la Limpieza Menor de Equipos de Transferencias Independientes de la Bomba Peristáltica**

**Figura 3**
**Diseño de la Limpieza Menor en una Sola Conexión entre la Bomba Peristáltica y los Equipos de Transferencia**

**Tabla 2**
**Análisis de Modo y Efecto de Fallo**

| | | |
|---|---|---|
| **Función** | Colador "Strainer" que filtra la suspensión Opadry® viscosa y densa que sale del tanque a la bomba peristáltica y sistema de transferencia. | Utilización del agua USP caliente para garantizar integridad en la bomba peristáltica y el sistema de transferencia. |
| **Modo potencial de falla** | Residuo potencial en el colador. | Líneas excesivamente calientes. |
| **Efecto potencial de falla** | Obstrucción en la filtración de la suspensión del próximo lote. | Intervención en la integridad de la suspensión Opadry® ocasionando problemas en la calibración del rocío. |
| **Severidad** | 3 | 2 |
| **Causas potenciales de la falla** | Limpieza ineficiente del colador debido a la viscosidad de la suspensión Opadry®. | Utilizar agua UPS caliente por periodo prolongado. |
| **Prevención de los controles de diseño actuales** | Desconexión del colador para realizar la limpieza de sus partes en el cuarto de lavado. | Establecer tiempos aproximados del flujo de agua USP caliente de 2 a 5 minutos. |
| **Ocurrencia** | 4 | 1 |
| **Detención de los controles de diseño actuales** | El cuarto de lavado cuenta con registro de limpieza de equipos. | Ninguno |
| **Detección** | 2 | 10 |
| **NPR** | 24 | 20 |

**Prototipo escrito del procediemto del diseño de alto nivel para la limpieza menor de los sistemas de transferencia y la bomba peristáltica.**

1. Asegúrese de que las tabletas fueron descargadas a bandeja y se encuentren sobre la plataforma de descarga.
2. Si hay algún tanque con suspensión en la estación 1, asegúrese de que contenga sus respectivas tapas ciegas o fundas, de ser necesario, y proceda a moverlo fuera del cuarto.
3. Desconecte las mangas conectadas al tanque de la estación 2 y el agitador. Mueva el tanque fuera del cuarto.
4. Asegúrese de que la bomba este desconectada y de abrir los cabezales.
5. Desconecte el colador y colóquelo en un envase de y manténgalo en el cuarto.
6. Drene el punto agua potable por un mínimo de 2 minutos
7. Proceda a realizar la conexión del equipo de la siguiente manera: **Agua Potable → Conector → Manga H3 → Conector → "Mass Flow Meter" → Manga H2 → Entrada del Manifold → "Tubbings" de la bomba a la tómbola → Retorno del tanque → Manga H4 → Tapa del drenaje.**
8. Permita fluir agua por un mínimo de 15 minutos o hasta observar el agua clara.
9. A los 10 minutos aproximadamente, realice una prueba de rocío de 1,000mL. Utilice una bandeja de calibración para que retenga el agua que rociarán las pistolas. Una vez culminado los 1,000mL lleve la bandeja de calibración al cuarto del lavado para su respectiva limpieza.
10. Drene el agua USP por un mínimo de 2 minutos
11. Proceda a fluir agua USP caliente por un periodo mínimo de 2 minutos.
12. Pase aire comprimido por las líneas hasta secarlas.
13. Lleve el colador al cuarto de lavado, desmonte y enjuague las piezas con agua potable, luego con agua USP caliente y sanitice las piezas con alcohol al 70%. Documente el lavado en la forma correspondiente.
14. Realice el montaje del colador al sistema de transferencia.
15. Pase un mapo al cuarto y limpie las superficies del cuarto.
16. Documente la limpieza menor de la bomba y del sistema de transferencia.

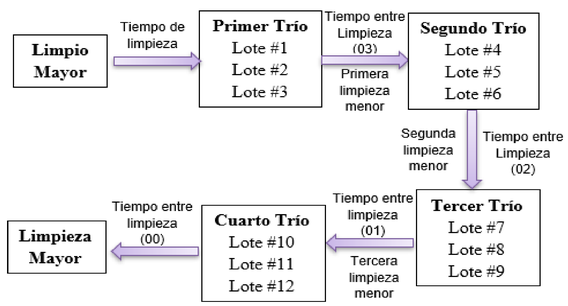



**Figura 4**
**Representación de las Limpiezas Menores entre Tríos de Lotes de Tabletas entre Limpiezas Mayores**

## Conclusión

El diseño de alto nivel de la limpieza menor de la bomba peristáltica y el sistema de transferencia que contiene suspensión Opadry® se estructuró según las regulaciones pertinentes, así como las condiciones de los cuartos de los equipos de transferencia y de la bomba peristáltica. Este proyecto cumple con todos los estándares de calidad y del cliente. Además, provee acceso a la producción de mayor cantidad de lotes revestidos por Opadry® debido a que provee una disminución significativa en tiempos entre limpiezas de tríos de la misma dosis. Permitiendo así asumir un aumento de producción por parte del cliente y cumplir con sus expectativas.

## Trabajos Futuros

El próximo paso es crear un protocolo que permita implementar el diseño de alto nivel sugerido en esta investigación para comprobar mediante los diversos muestreos la validación del diseño de la limpieza menor de los equipos de transferencia y de la bomba peristáltica.

Por otro lado, las industrias farmaceuticas tienen el reto de identificar constantemente áreas de mejoras que le permitan obtener el máximo rendimiento tanto de los procesos como de los equipos. A futuro, se ha identificado proponer un diseño para la limpieza menor del tanque de preparación de suspension Opadry®.

## Agradecimientos

Agradezco profundamente al Dr. Rafael Nieves Castro primeramente por compartir sus conocimientos sobre el inmenso mundo de la manufactura farmaceutica y por su arduo e incomparable labor como mentor de la investigación. Agradezco al equipo de la farmaceutica de servicios que me brindó la oportunidad de realizar esta investigación para mejora en manufactura. Agradezco a todos los que con sus palabras me llenaron de confianza para completer con éxito esta investigación, en especial a Xavier Viruet por su inmenso conocimiento en manufactura especificamente en el área de revestimiento y en el departamento de utilidades.

## Referencias

[1] United States Food and Drug Administration (FDA). (s. f.). Validation of Cleaning Processes (7/93) [Online]. Disponible: https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-guides /validation-cleaning-processes-793. [Accessed: March 10, 2025]

[2] ICH. (2000). Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Q7, International Council for Harmonizations [Online]. Available at: https://www.ich.org/page/quality-guidelines.

[3] European Union EudraLex – Volume 4. (2014). Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines Part II, European Medicines Agency [Online]. Available at: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en. [Accessed: March 13, 2025]

[4] J. M. Juran, F. M. Gryna, R. C. H. Chua & J. A. Defeo, "Operational planning of quality and sales revenue", en Juran's Quality Planning & Analysis for Enterprise Quality, 5ta ed., Mc Graw Hill, 2007, pp.145-155.