

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

*Alondra Paola Viruet Nieves  
Maestría en Manufactura Competitiva  
Mentor: Rafael Nieves Castro, PharmD.  
Universidad Politécnica de Puerto Rico  
Graduate Project EXPO, Mayo 2025*

---

**Resumen** — *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®.*

## **DESCRIPCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN**

Una farmacéutica de servicios manufactura tabletas solidas de uso oral que requieren ser revestidas por suspensión Opadry®. Luego de cada uso de una suspensión de Opadry® se requiere una limpieza mayor a la bomba peristáltica y sistema de transferencia, que toma un tiempo aproximado de 4 horas y 30 minutos. Esta investigación busca 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.

## **OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

Con este proyecto se espera identificar los equipos relacionados con la limpieza menor con en fin de determinar la disponibilidad de equipos. Por otro lado, se identificarán las regulaciones existentes para la validación de limpiezas menores. A partir de esto, se busca proponer el diseño de alto nivel de la limpieza menor para los equipos de transferencia y bomba peristáltica. Y a su vez, proporcionar los análisis correspondientes que puedan evaluar si los procedimientos diseñados para la limpieza menor son validables.

## **CONTRIBUCIONES DE LA INVESTIGACIÓN**

Las principales contribuciones que brindará el desarrollo de la investigación será generar una limpieza menor que asegure la calidad en el revestimiento de las tabletas; con una reducción del tiempo de limpieza entre corridas de lotes de suspensión Opadry® y entre limpiezas mayores. Lo que a su vez permitirá un aumento significativo en la producción de tabletas revestidas por Opadry®. Además, permitirá identificar medios para mejoras futuras.

## **MARCO TEÓRICO**

La limpieza de los equipos utilizados para la manufactura de productos en la industria farmacéutica es una actividad obligada debido a que es considerada como una medida de reducción de riesgos, en donde la producción es segura y efectiva. De igual forma, esta acción le aporta seguridad al cliente de que el producto cumple con los estándares más altos de calidad. Se pueden catalogar dos tipos de limpiezas, las mayores y las menores. La limpieza mayor se realiza cuando se requiere un cambio de

dosis, de producto o debido a que se han cumplido el tiempo entre corridas. Por lo tanto, se caracteriza por ser una limpieza más exhaustiva de los equipos y/o cuartos, lo que requiere mayor tiempo. Mientras que la limpieza menor al ser realizada entre lotes de un mismo producto y dosis implica una limpieza más superficial debido a que pretende eliminar residuos menores.

En el diseño de la limpieza menor que se desea implementar interviene el sistema de transferencia, que es un equipo por el cual se transporta la suspensión contenida en un tanque hacia las pistolas de revestimiento. Este sistema de transferencia cuenta con dos mangas, encargadas de transportar la suspensión, de un colador “strainer”, por donde se filtra la suspensión que sale del tanque hacia el “mass flow meter”, el cual mide la razón de flujo, cuenta con cuatro líneas de transferencia “tubings”, las cuales poseen transmisores que controlan el flujo de suspensión según los parámetros por dosis, que llegan a las pistolas, las cuales van a rociar las tabletas que van a ser revestidas. Además, interviene la bomba peristáltica, equipo encargado de la succión por medio de cuatro rolillos y de controlar las revoluciones que le indique el “mass flow meter” para impulsar la suspensión a través de todo el sistema de transferencia.

El diseño de la limpieza menor de los equipos de transferencia y bomba peristáltica está dirigida específicamente a la suspensión Opadry®, es decir, al revestimiento no funcional, el cual le provee un revestimiento de apariencia excepcional ya que les proporciona color a las tabletas revestida por el componente activo de forma uniforme según la dosis [1]. Dentro de su contenido principal, se encuentra el pigmento que aporta color, y polímeros plastificantes, los cuales tienen la función de adherirse a la tableta. Esta aportación de color le permite al cliente que la consuma diferenciar de una tableta a otra.

Por otro lado, según la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), se entiende que se podría describir dos tipos de limpiezas, la mayor y la menor. La limpieza mayor requiere de validación de los procesos de limpieza, en donde

para poder ser validada es necesaria el análisis de diversos muestreos, según sea el caso, para obtener un resultado de aceptación o rechazo de la validación. Este tipo de limpieza es requerida siempre que se vaya a manufacturar un producto diferente o cuando se amerite. Por otro lado, podríamos describir la limpieza menor como una que no requiere ser validada, ya que únicamente se puede realizar este proceso entre lotes del mismo producto. Sin embargo, debe de existir un procedimiento que detalle los pasos de la limpieza, así como un registro donde se documente la realización del proceso de limpieza. Por lo tanto, la empresa solo necesita cumplir con un criterio de aceptación “visualmente limpio” para el equipo [2].

La FDA no establece especificaciones de aceptación, ya que los equipos varían ampliamente. Sin embargo, debe de existir alguna evidencia analítica que compruebe que la limpieza es segura y efectiva, basándose en los equipos y materiales que intervienen. Se debe considerar aspectos microbiológicos como medida preventiva [2].

La “International Council for Harmonisation” (ICH) mediante la guía ICH Q7 en la sección del mantenimiento y limpieza de equipos, establece que es necesario realizar una limpieza a intervalos cuando el equipo tiene asignadas campañas de lotes sucesivos y continuos y así evitar la acumulación del material. De igual forma, establece que se deben proveer procedimientos escritos que detallen la limpieza y los equipos utilizados de manera que sea reproducible y eficaz. Además, la sección de validación de limpieza establece que los procedimientos de limpieza deben ser validados. Sin embargo, la misma estipula que la validación de la limpieza debe dirigirse a situaciones o pasos del proceso donde la contaminación o el arrastre de materiales representen el mayor riesgo [3].

Al igual que ICH, la “European Medicines Agency” (EMA) específicamente en la sección de Eudralex – Volumen 4, nos indica que las industrias farmacéuticas deben tener procedimientos que contengan las limpiezas de sus equipos detalladas, de manera que sean reproducibles y eficaz. Además, se plantea que la validación de la limpieza se

contempla cuando el proceso propicia la contaminación y transportación de materiales que provoquen riesgo en el producto manufacturado [4]. Por otro lado, el Anexo 15 de EMA establece que para confirmar la eficacia del procedimiento de limpieza de los equipos que tienen contacto con el producto, hay que hacer una validación de la limpieza [4].

Tanto la ICH como EMA proponen que se realicen muestreos que sean capaces de detectar residuos de productos en el equipo, como lo es el uso de hisopo. Añade, que deben de llevarse a cabo métodos analíticos que sean capaz de reconocer algún residuo o contaminante. Por su parte, es necesario realizar pruebas periódicas que determinen la efectividad de la limpieza en los lotes rutinarios [3][4].

Por su parte, es responsabilidad del departamento de Calidad mantener la integridad del producto manufacturado, asegurando que las limpiezas sean efectivas y que cumplan con los estándares necesarios para ofrecerle al cliente un producto de calidad.

Para el diseño de la limpieza menor se utilizará DMADV, metodología de diseño aplicable para desarrollar productos, servicios y procesos nuevos o revisados [5]. Consiste en cinco fases:

- **Definir (D):** Establece todo el proyecto de diseño; se identifica el proceso a modificar o diseñar, se definen claramente los objetivos y alcance del proyecto. Se diseña un plan de proyecto [5].
- **Medir (M):** Identificar clientes claves, así como sus necesidades y requerimientos críticos para la calidad (CTQ) del proceso [5].
- **Analizar (A):** Desarrollar posibles alternativas de diseños para seleccionar el diseño de alto nivel mediante un análisis que pueda predecir la viabilidad del diseño [5].
- **Diseñar (D):** Desarrollo del diseño de alto de nivel detallado. Optimización del diseño según los parámetros claves. Planificar prueba de verificación del diseño [5].

- **Verificar (V):** Asegurar que el nuevo diseño pueda ser validado dentro de los parámetros que requiere calidad, confiabilidad y costos [5].

## METODOLOGÍA

Se utilizó la metodología DMADV para lograr los objetivos propuestos para esta investigación. En la fase de definir, se realizó una Carta de Proyecto con el objetivo de establecer una base sólida y clarificar los aspectos fundamentales del proyecto. Para la fase de medición se definió los requerimientos críticos de calidad (CTQ) de manera que se puedan medir para el diseño de la limpieza menor que se desea implementar. En la fase de análisis se elaboró diagramas de flujos con posibles alternativas de diseño. Además, se realizó un análisis de modo y efecto de fallo (AMEF) que proporcionó las bases para establecer el diseño de alto nivel que fue seleccionado para la fase de diseño. En esta fase se describió un prototipo de limpieza menor de los equipos de transferencia y bomba peristáltica en Opadry®. Finalmente, 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 requeridas que evidencian que el diseño de alto nivel de la limpieza menor puede ser validable.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Cada una de las fases de la metodología DMADV en esta investigación está inspirada en desarrollar el diseño de alto nivel que cumpla con todos los estándares de calidad y que a su vez puedan ser validables.

### Definir

Se creó una carta de proyecto con el fin de conocer aspectos importantes del problema, objetivos, primicia del proyecto, restricciones, suposiciones y partes interesadas en el mismo. Cada una de estas partes se describen en la tabla 1.

**Table 1**  
**Carta de Proyecto**

## **Analizar**

Para la fase de análisis, se creó dos diagramas que detallan dos posibles diseños para la limpieza menor de los equipos de transferencia y bomba peristáltica con revestimiento Opadry®. El diseño de limpieza menor de la figura 2 consiste en limpiar la bomba peristáltica independientemente de los equipos de transferencia con el colador conectado. Mientras que en el diseño de la figura 3, la limpieza menor es una dependiente de otra, es decir se limpian los equipos de transferencia junto a la bomba peristáltica y a su vez se desconecta el colador para realizar su limpieza en el cuarto de lavado.

## **Medir**

Se realizó un árbol CTQ, el cual ayudó a identificar y analizar todos aquellos aspectos fundamentales que intervienen en la calidad del producto según los requerimientos del cliente. La Figura 1 identificó tres factores críticos para asumir un aumento de producción en tabletas sólidas de uso oral por parte del cliente que son los equipos, las limpiezas y el personal. Sin embargo, como área de mejora figuró el diseño de limpiezas menores para su integración entre limpiezas mayores.

**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**

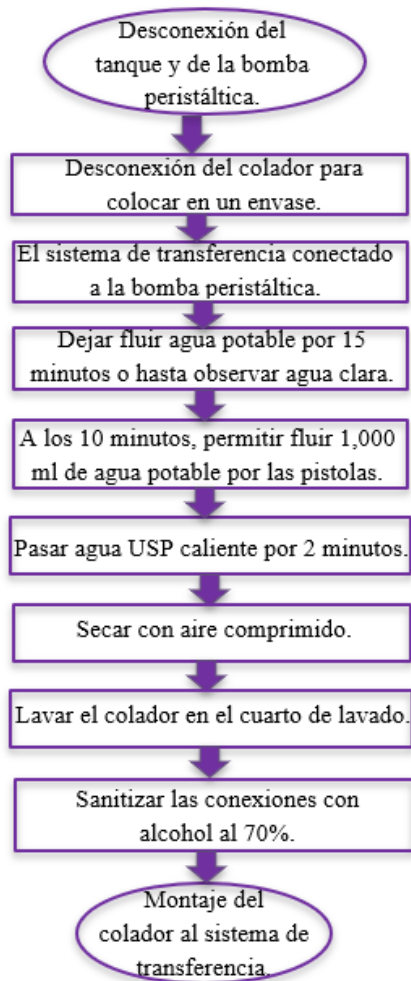


Figura 3

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

Además, se creó un análisis de modo y efecto de fallo (AMEF), ilustrado en la Tabla 2, que permitió identificar las posibles fallas según los diseños descritos en la figura 2 y 3. Se identificó al colador ya que uno de los diseños propone su desmontaje y en el otro no se desmonta ya que se limpia en conjunto con los equipos de transferencia. Del mismo se obtiene que realizar una limpieza menor con los equipos de transferencia podría presentar residuo potencial en el colador debido a la viscosidad y densidad de la suspensión Opadry®. Como método de prevención se contempló realizar la desconexión del colador para que su limpieza se efectuó en el cuarto de lavado. Como método de control, el colador debe ser documentado en el registro de limpieza que aplique.

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

Por otro lado, en el mismo análisis se evaluó la utilización de Agua USP caliente para realizar la limpieza menor. Del mismo se determinó que el uso excesivo de agua USP caliente por las líneas podría intervenir con la integridad de la suspensión Opadry® al momento de realizar la calibración, sin embargo, la severidad es mínima. Por lo tanto, como medida de prevención se podrían establecer tiempo mínimo de 2 minutos ya que es tiempo suficiente para purificar las líneas sin comprometer la suspensión.

La Tabla 2 muestra que el Número Prioritario de Riesgo (NPR) es de 24 para el colador y de 20 para el agua USP caliente. Esto significa que tienen un riesgo de fallo bajo, es decir, no representan un riesgo trascendental en la elaboración del diseño.

**Diseñar**

Como parte de la fase de diseño se seleccionó la propuesta de la figura 3, por su simplicidad y bajo nivel de riesgo, ya que no muestra intervención con la integridad y calidad del proceso. A continuación, se describió de forma secuencial el prototipo escrito de lo que representaría el diseño de alto nivel de la limpieza menor de los equipos de transferencia y la bomba peristáltica.

- Antes de comenzar la limpieza menor de los equipos de transferencia y de la bomba

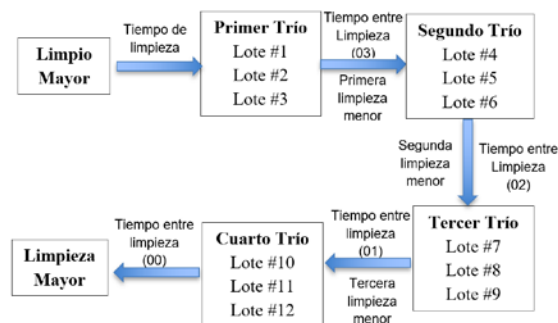
peristáltica, asegúrese de que las tabletas fueron descargadas a bandeja y se encuentren sobre la plataforma de descarga.

- 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.
- Desconecte las manguas conectadas al tanque de la estación 2 y el agitador. Mueva el tanque fuera del cuarto.
- Asegúrese de que la bomba este desconectada y de abrir los cabezales.
- Desconecte el colador y colóquelo en un envase de “stainless steel” y manténgalo en el cuarto.
- Drene el punto agua potable por un mínimo de 2 minutos
- Proceda a realizar la conexión del equipo de la siguiente manera: Agua Potable → Conector → Manga H1 o H3 → Conector → “Mass Flow Meter” → Manga H2 → Entrada del Manifold → “Tubbings” de la bomba a la tómbola → Retorno del tanque → Manga H1 o H3 → Tapa del drenaje.
- Permita fluir agua por un mínimo de 15 minutos o hasta observar el agua clara.
- 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.
- Drene el agua USP por un mínimo de 2 minutos
- Proceda a fluir agua USP caliente por un periodo mínimo de 2 minutos.
- Pase aire comprimido por las líneas hasta secarlas.
- 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.

- Realice el montaje del colador al sistema de transferencia.
- Pase un mapo y limpie las superficies del cuarto.
- Documente la limpieza menor de los equipos de transferencia y de la bomba peristáltica según los registros correspondientes.

### Verificar

Para validar la limpieza menor de los equipos de transferencia y de la bomba peristáltica se realizarán unas instrucciones especiales en donde los operadores que ejecuten las limpiezas estén adiestrados. Además, se identificarán lotes que sean impactados en las pruebas de la limpieza menor que se desea implementar. Se estarán realizando 3 limpiezas menores hasta completar la cantidad de 12 corridas como se ilustró en la figura 4.



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

Cada trío en la figura 4 representa una suspensión Opadry®. Por lo tanto, luego de completado los cuatro tríos se ejecuta la limpieza mayor de los equipos de transferencia y de la bomba peristáltica.

Finalmente, para cumplir con los requisitos de la validación se requirió realizar un análisis microbiológico luego de culminada la limpieza mayor de los equipos de transferencia y de la bomba peristáltica mediante el uso de un hisopo que determine la presencia o ausencia del crecimiento bacteriano. Además, se rastrearon los resultados analíticos obtenidos del muestreo de las pruebas químicas de los doce lotes previamente identificados en el protocolo de validación.

## 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 condiciones de los cuartos de los equipos tanto de la bomba peristáltica y los equipos de transferencia. Este proyecto cumple con 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 entre limpiezas de tríos de la misma dosis. Permitiendo así asumir un aumento de producción por parte del cliente y cumplir con sus expectativas.

## REFERENCIAS

- [1] P. K. Gaur, et al., "Film Coating Technology: Past, Present and Future," en *Research Gate*, vol. 1, no. 1, 2014, pp.57-67. Disponible: [https://www.researchgate.net/publication/263725433\\_Film\\_Coating\\_Technology\\_Past\\_Present\\_and\\_Future](https://www.researchgate.net/publication/263725433_Film_Coating_Technology_Past_Present_and_Future).
- [2] 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]
- [3] 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>.
- [4] 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](https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en). [Accessed: March 13, 2025]
- [5] 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.