

VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE LIMPIEZA TRAS LA ELABORACIÓN DEL PRODUCTO BETAMETASONA EN EL REACTOR OLSA

Fanny-Alexandra Villa-Yuquilema, Carlos Pilamunga-Capus, Víctor Guangasig

Facultad de Ciencias – Escuela Superior Politécnica de Chimborazo

Panamericana Sur km 1,5 Riobamba – Ecuador

Teléfono: 593-3-299820 ext. 163 email: fanny-su@hotmail.com; cpilamunga@es-poch.edu.ec

Resumen

Se validó el método de limpieza que se emplea en el Reactor Olsa después de la elaboración del producto Betametasona, para verificar si este permitía la reducción al máximo de trazas. Se aplicó el método de TOC (Carbono Orgánico Total) con el fin de detectar cantidades pequeñas de principio activo en dos reactores Olsa (Olsa1 y Olsa2), utilizando la técnica de muestreo el Swab con hisopos de poliéster, viales para uso TOC, agua tipo I como disolvente y el equipo de determinación de carbono TOC FUSION. Los resultados permitieron determinar que el método de limpieza empleado en ambos reactores reduce al máximo las trazas del principio activo, encontrándose las mismas bajo los 10 ppm C, en el análisis de varianzas los F calculados del reactor OLSA1 ($F=2,2547$) y OLSA2

($F=2,7066$), son menores a los F críticos ($F_{\text{crítico OLSA1}}= 3,6823$ y $F_{\text{crítico OLSA2}}=4,2565$). Se demuestra que el método de limpieza es apropiado, por lo que se recomienda sea aplicado de forma permanente.

palabras claves: Validación, limpieza, TOC fusión, Betametasona.

Abstract

A cleaning method used in the Reactor Olsa after making the product Betamethasone was validated, to verify whether the used method minimizes the product traces after its elaboration. The method TOC (Total Organic Carbon) was applied in order to detect small amounts of active principle of two reactors OLSA (OLSA 1 and OLSA 2), using the sampling technique with polyester swabs, TOC vials, type I water as a solvent and the equipment carbon determination TOC FUSION. The results allowed to determine that the cleaning method used in both reactors minimizes the maximum amount of the active principle traces, finding them under 10 ppm C, the F calculated variance OLSA 1 reactor ($F = 2.2547$) and OLSA 2 ($F = 2.7066$) are less than the critical F ($F_{\text{critical OLSA1}}=3.6823$ and $F_{\text{critical OLSA2}}=4.2565$). We show that the cleaning method is appropriate, so it is recommended to be applied permanently.

Keywords: Validation, cleaning, TOC fusion, Betametasona.

INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica es el sector industrial con mayores requerimientos, exigencias tecnológicas y de infraestructura para la elaboración de sus productos, debido a la estricta regulación con la que es monitoreada y con-

trolada. Sobre la base de la criticidad de los procesos que conforman la actividad productiva de una industria farmacéutica, las Buenas Prácticas de Manufactura

exigen la presencia de un ente de control nacional, con la finalidad de regular el funcionamiento correcto de distintas empresas farmacéuticas que se instituyan en un país. Con el propósito de conseguir un dominio total de la calidad surgen los procesos de validación que ofrecen información por escrito de la verificación de un proceso, método, equipo, que funcione de la manera correcta, garantizando que un producto cumpla los parámetros de calidad. (1, 2, 6). Para alcanzar la categoría suprema de un producto terminado se necesita que cada uno de los pasos de inicio a fin se lleve a cabo de manera idónea, haciendo que los parámetros establecidos previamente se cumplan. La validación es uno de los objetivos de las buenas prácticas de manufactura, que trata de conseguir un total dominio de la calidad, garantizando su fiabilidad. (3, 4).

La validación de los métodos de limpieza se realiza con el fin de verificar la eficacia de estos en cada una de las áreas, equipos, etc., tras la elaboración de cada producto. La elección de límites para la transmisión de trazas de productos, agentes de limpieza y contaminación microbiana, estará justificada razonablemente según los materiales empleados. Estos límites serán posibles de alcanzar y de verificar, ya que el riesgo de contaminación de los productos durante la fabricación de fórmulas farmacéuticas es alto; es por eso que las empresas emplean estrictas directrices a seguir durante el proceso de producción. (1, 4, 5).

Generalmente se validan procedimientos de limpieza para superficies de equipos que entra en contacto con los productos elaborados; sin embargo, se toman en cuenta las partes que no entra en contacto directo como paredes y ventanas, especialmente en área de producción estéril. Se validarán los intervalos entre el uso de los equipos y su limpieza, así como los métodos empleados. Comúnmente se deberán efectuar tres aplica-

ciones consecutivas del procedimiento de limpieza con resultados que se encuentren dentro de las especificaciones establecidas, para así demostrar que el método está validado. (1, 4, 5).

La validación de los métodos de limpieza se lleva a cabo para asegurarse de que los residuos de principios activos que quedan después de la fabricación o producción se eliminan antes de que otro ciclo de fabricación comience. (1, 4, 5).

Considerando la importancia de la validación para garantizar la calidad de un producto farmacéutico, se ha realizado esta investigación en un laboratorio farmacéutico. Se realizó la validación del método de limpieza y trazas de corticoides después de la elaboración del producto BETAMETASONA en los Reactores OLSA1 y OLSA2.

MATERIALES Y MÉTODOS

Los materiales utilizados en la validación del método de limpieza de los reactores OLSA fueron: balones y pipetas calibradas, viales prelavados para muestras TOC, equipo de protección personal, hisopos de poliéster bajo en contenido de carbono, etiquetas de identificación y el equipo TOC FUSION para la determinación de carbono orgánico total. Como reactivos se utilizaron ácido nítrico gr. (70%) y agua destilada tipo I (conductividad < a $3\mu\text{S}$, carbono orgánico total <0,100 ppm C).

En la validación del método de limpieza de los reactores OLSA se aplicaron los protocolos de limpieza elaborados específicamente para el reactor. La verificación consiste en la determinación de Carbono Orgánico Total por duplicado de tres muestreos después de cada lote de producción (M1, M2, M3), en cada punto crítico del reactor (Tabla N° 1). La recolección de la muestra se hizo con hisopos de poliéster humedecidos en agua tipo I sumergiéndolos en un vial, sonicando por 30 minutos, finalmente se analizaron las muestras en el equipo TOC fusión.

OLSA 1	OLSA 2
Eje	Eje
Pared lateral media	Pared lateral media
Entrada de agua	Desagüe
Tapa (parte interior)	Tapa (parte interior)
Cuello superior	

Tabla N.° 1. Puntos críticos utilizados en el muestreo del reactor Olsa

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados promedio de carbono orgánico total (TOC) obtenidos tras la limpieza del reactor Olsa 1 luego

de tres lotes de producción continuos de Betametasona, se muestran en la Tabla N° 2.

REACTOR OLSA 1	Concentración ppm C		
	M1	M2	M3
Punto crítico			
Cuello superior	2,0852±0,1538	0,1650±0,0321	0,2078±0,0465
Pared lateral media	0,2178±0,0490	0,1799±0,0460	0,2306±0,0581
Eje	0,1183±0,0695	0,0538±0,0406	0,0194±0,0274
Entrada de agua	0,4661±0,0813	0,0974 ±0,0520	0,3904±0,0668
Boca del desagüe	0,1144±0,0468	0,1466 ±0,0598	0,0276±0,0390
Tapa (parte interior)	0,6829±0,0758	0,1521±0,0498	0,0352±0,0498
Promedio	0,6141	0,1325	0,1518
Varianza	0,7541	0,0476	0,1502

Tabla N.º2. Promedio de las concentraciones toc obtenidas en los puntos críticos del reactor Olsa1

De los TOC del primer muestreo en el reactor Olsa 1 se encuentra que existe una mayor concentración en el cuello superior (2,0851ppm), debido a que en este sitio es de mayor contacto con el producto de proceso, a diferencia de la boca del desagüe con 0,1144 ppm, que circula agua constantemente durante la limpieza, considerando como límite de aceptabilidad para TOC inferior a 10 ppm (Establecido por el laboratorio farmacéutico) se aprecia que los valores encontrados en los puntos críticos están por debajo del valor referido, consecuentemente la limpieza del reactor es adecuada.

De los valores de TOC obtenidos para el segundo muestreo en el reactor Olsa 1, se encuentra mayor concentración la Pared lateral media (0,1799 ppm C) seguido del Cuello superior (0,16504 ppmC). Del tercer muestreo se tiene los puntos críticos de mayor concentración son la Entrada de agua (0,3904 ppm C) seguido de la Pared lateral media (0,2306 ppm C); en los dos casos los contenidos son inferiores a los 10 ppm, en consecuencia la limpieza es adecuada.

De los tres muestreos realizados en el reactor Olsa 1, se encuentra que la Pared lateral media alcanza valores casi constantes, mientras que en los otros puntos críticos son variables.

Al realizar el análisis de varianza ($\alpha=0,05$) de los resultados de los tres muestreos se encuentra un valor de Fcalculado de 2,25477 y el valor de Fcrítico es 3,6823; en consecuencia no existe diferencia significativa entre los tres muestreos realizados.

Los resultados promedio de TOC obtenidos tras la limpieza del reactor Olsa 2 después de tres lotes de producción continuos de Betametasona, se muestran en la Tabla N° 3.

Puntos Críticos	Concentración ppmC		
	M1	M2	M3
Eje	0,0532±0,0752	1,6605 ±0,1324	0,2258± 0,0185
Pared lateral media	0,0332±0,0470	0,4590 ±0,2050	0,0561±0,0279
Desagüe	0,0345±0,0487	0,1492±0,0624	0,3880±0,0457
Tapa(parte interior)	0,0404±0,0572	0,5622 ±0,0697	0,6433±0,0606
MEDIA	0,0403	0,7077	0,3283
DESV. STD	0,0091	0,6589	0,2499

Tabla N.º3. Promedio de las concentraciones toc obtenidas de los puntos críticos del reactor Olsa 2

De la Tabla N° 3, se encuentra que los contenidos de carbono del primer muestreo en reactor Olsa 2, en todos los puntos críticos son bajos respecto al valor aceptado (10 ppm C) y no existe una gran dispersión, lo que indica que la limpieza del reactor fue correcta.

En el segundo muestreo la mayor concentración de carbono encontrada es en el Eje (1,6605 ppm C); en los restantes puntos críticos los contenidos son inferiores, lo que también indica que la limpieza fue adecuada.

De los datos de los contenidos de carbono encontrados en el tercer muestreo en el reactor Olsa 2, se encuentra que son inferiores a 1 ppm C en todos los puntos críticos; por lo tanto también la limpieza fue efectiva.

Del análisis de varianza ($\alpha=0,05$) de los resultados de los tres muestreos se encuentra un valor de Fcalculado de 2,7066 y el valor de Fcrítico es 4,2565; en consecuencia no existe diferencia significativa entre los tres muestreos realizados.

CONCLUSIONES

En la validación del método de limpieza que se emplea en el Reactor OLSA1 y OLSA 2 tras la producción Betametasona, se obtuvieron resultados por debajo de las especificaciones establecidas por laboratorio farmacéutico (10 ppm C),

demostrándose así que el método de limpieza es efectivo y cumple con el objetivo de eliminar al máximo los residuos después de cada lote producción. También se constató que no existe diferencia significativa al 95 % de confiabilidad entre los residuos de carbono encontrados después de la limpieza en los tres muestreos efectuados, tanto en el reactor OLSA1 como en el OLSA2.

Referencias

1. Aguirre L, et al. Validación de Métodos Analíticos y de Limpieza. Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria. (AEFI) 3. Ed. Bisbal. 2001; 156.
2. Ministerio de Sanidad y Política Social; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario. Anexo 15: Cualificación y validación [Internet]. 2001 sep:1-9. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/anexos/28_anexo-15.pdf.
3. Contreras J, Jardines Y. 2005. Validación de un Método Analítico por HPLC para la Cuantificación del Principio Activo en Tabletas de Controfilina 200. CENIC. 36 (2): 74-81.
4. Castellanos V. Validación del Método de Limpieza de la Envasadora de Cremas COMADIS en la empresa Ginsberg S.A. mediante el método del TOC fusión. [Tesis] Riobamba: ESPOCH; 2012.
5. Hidalgo A. Validación del Método de Limpieza de la Envasadora de Polvos DOSMICRO Después de la Producción de Bencilpenicilina Sódico en BETAPHARMA S.A. [Tesis] Riobamba. ESPOCH; 2010.
6. Redacción Economía. La industria farmacéutica mejora su tecnología y mantiene su crecimiento. El Telégrafo (Guayaquil). Economía. [Internet]: 2012 ene 16. Disponible en: <http://www.telegrafo.com.ec/economia/item/la-industria-farmaceutica-mejora-su-tecnologia-y-mantiene-su-crecimiento.html>