



Análisis de riesgo en limpieza de productos semisólidos en el laboratorio farmacéutico de la Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas

Risk analysis in cleaning semi-solid products in Armed Forces National Health Direction pharmaceutical laboratory

 <http://dx.doi.org/10.35954/SM2019.38.1.2>

Jeannette Araújo ^a  <https://orcid.org/0000-0002-3299-2791>

Martín Daners ^a  <https://orcid.org/0000-0002-0213-9271>

Mariela Falero ^a  <https://orcid.org/0000-0001-9720-4058>

Sabrina Lauhé ^a  <https://orcid.org/0000-0002-7848-678X>

Mariana Poggi ^a  <https://orcid.org/0000-0003-4282-6102>

(a) Laboratorio Farmacéutico de la Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas. Montevideo. Uruguay.

RESUMEN

La validación de limpieza es una herramienta clave para asegurar la calidad del producto final según las Buenas Prácticas de Fabricación. Permite detectar riesgos de contaminación y contaminación cruzada. En este trabajo, mediante el estudio de riesgo de los 18 productos semisólidos fabricados utilizando 21 principios activos diferentes, se seleccionan los activos críticos empleados y se calcula el límite aceptable superficial de los mismos. La unidad posológica de un producto semisólido no está claramente definida como en comprimidos. En este estudio se utiliza la unidad fingertip unit (FTU), conociendo la cantidad de activo contenido en una FTU y la cantidad de FTU necesaria para cubrir la zona afectada, se determina la cantidad de activo por aplicación y se calcula el límite. Los activos críticos seleccionados fueron Salicilato de octilo, Límite = 0.0690 mg/mL y Nitroglicerina, Límite = 0.0002 mg/mL.

PALABRAS CLAVE: Contaminación; Estudios de Validación; Laboratorios; Medición de Riesgo.

ABSTRACT

The validation of cleaning is a key tool to ensure the quality of the final product, according to Good Manufacturing Practices. It allows to detect contamination risks and cross contamination. In this paper, by means of the risk study of the 18 semi-solid products manufactured using 21 different active principles, critical active ingredients used are selected and the acceptable superficial limit of them is calculated. The dosage unit of a semi-solid product is not clearly defined as in tablets. In this study, the fingertip unit (FTU) is used, knowing the amount of active ingredients contained in an FTU and the amount of FTU needed to cover the affected area, the amount of active ingredient per application is determined and the limit is calculated. The critical active ingredients selected were octyl salicylate, Limit = 0.0690 mg/mL and Nitroglycerin, Limit = 0.0002 mg/mL.

KEY WORDS: Contamination; Validation Studies; Laboratories; Risk Assessment.

Recibido para evaluación: Setiembre 2018

Aceptado para publicación: Marzo 2019

Correspondencia: Av. 8 de Octubre 3020. C.P.11600. Montevideo. Uruguay. Tel.: (+598)24876666 int. 1669.

E-mail de contacto: jaraujo@dnsffaa.gub.uy



INTRODUCCIÓN

La elaboración de productos farmacéuticos se rige por las Buenas Prácticas de Manufactura, GMP en inglés. Estas normas constituyen estándares internacionales de calidad, adoptados en nuestro país por la autoridad sanitaria, que aseguran que el producto farmacéutico cumple con los requisitos de calidad y seguridad correspondientes.

Uno de los aspectos incluidos en las Buenas Prácticas de Manufactura, consiste en garantizar la limpieza de los equipos utilizados en la elaboración así como también, prevenir la contaminación cruzada entre los múltiples productos que se fabrican en un mismo equipo. Esto se logra mediante la validación de los procesos de limpieza. La validación consiste en la generación de evidencia documentada que demuestre que un procedimiento de limpieza es consistentemente capaz de limpiar a predeterminados niveles de limpieza.

El alcance de este trabajo se centra en la determinación de los activos críticos utilizados en formas farmacéuticas semisólidas y el establecimiento de los límites de residuo en superficie, resolviendo los problemas que surgen a la hora de dicha determinación por la propia forma farmacéutica.

La forma farmacéutica semisólida se refiere a especialidades farmacéuticas o cosméticas que se aplican sobre la piel y mucosas.

La dificultad para el cálculo de las dosis en formulaciones tópicas se debe a que carecen de unidades posológicas definidas y a que la zona de aplicación es variable según el área corporal afectada. Se utiliza como unidad posológica fingertip unit (FTU). Es una medida estándar utilizada en productos semisólidos (cremas, ungüentos, geles) que permite conocer la cantidad de producto contenida en cada aplicación y por tanto la cantidad de activo. Por definición una FTU equivale a 500 mg de producto (1). Los activos seleccionados y límites establecidos serán usados en una instancia posterior como marcadores durante la ejecución de la validación de limpieza en dicho sector.

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es seleccionar los activos críticos empleados en la fabricación de semisólidos y calcular el límite superficial de los mismos.

MATERIALES

Planilla electrónica de procesamiento de datos.
Procedimientos de limpieza del sector semisólidos.

METODOLOGÍA

Para la selección de los activos críticos se utilizó el criterio del peor caso, en inglés worst case. Consiste en seleccionar entre todos los principios activos de los productos fabricados, el/los más peligroso/s. Son considerados los más peligrosos aquellos más tóxicos y difíciles de limpiar. Se agruparon los productos según los equipos que comparten, en dos trenes de equipos, uno de ellos utilizado para lotes grandes (mayores a 15 Kg de producto) y otro tren para lotes pequeños (menores de 10 Kg de producto).

1- Selección de activos a validar

Se realizó un estudio de riesgo basado en el análisis del peor caso, para seleccionar el activo a validar. Se considera el caso de un producto contaminado con el activo más peligroso y que de presentar contaminación expondría de forma más importante al consumidor final.

Se seleccionaron parámetros claves para determinar la peligrosidad de los activos y se asignaron puntajes a los mismos para confeccionar la matriz del estudio de riesgo. Las propiedades seleccionadas y los puntajes asignados se representan en la figura 1.

2- Cálculo de límites

Una vez seleccionado el activo a validar, se establece la cantidad máxima del mismo que puede permanecer sobre la superficie del equipo luego de aplicar el procedimiento de limpieza, de manera que no presente riesgo de contaminación sobre el siguiente producto. Dicha cantidad es el límite de limpieza.

Para el cálculo del límite se adopta el método desarrollado por Fourman y Mullen de la compañía Eli Lilly aplicado en este caso a semisólidos (2). Dicho

Solubilidad en agua: la mayor parte de la limpieza se realiza con agua o con soluciones acuosas. Un activo poco soluble en agua lógicamente tendrá menos probabilidades de ser removido exitosamente en la limpieza.		Descripción	Puntaje
		Muy soluble	1
		Libremente soluble	1
		Soluble	2
		Moderadamente soluble	2
		Levemente soluble	3
		Muy levemente soluble	3
		Prácticamente insoluble	3
Insoluble	3		
Dificultad de limpieza: se asigna el siguiente puntaje según la dificultad de limpieza de cada especialidad farmacéutica.		Dificultad de limpieza	Puntaje
		Geles	1
		Cremas	2
		Ungüentos	3
Toxicidad: determinada mediante la LD50 en ratas, por vía oral, está directamente relacionada con la peligrosidad del activo.	LD50 (mg/Kg)	Descripción	Puntaje
	15000	Prácticamente no tóxico	1
	5000 - 14999	Levemente tóxico	1
	500 - 4999	Moderadamente tóxico	2
	50 - 499	Muy tóxico	3
	5 - 49	Extremadamente tóxico	4
< 5	Súper tóxico	5	

Figura 1. Matriz del estudio de riesgo.

método establece que existen tres criterios para el cálculo del límite de limpieza. Se debe calcular el límite según cada criterio y tomar el menor, es decir, el más exigente o peor caso (worst case). Los tres criterios de cálculo son:

2.1- Criterio de dosis

Un activo A puede estar presente como contaminante en el producto siguiente fabricado B, en una milésima parte de su dosis mínima diaria:

$$L_1 \text{ (mg/mL)} = FS \times D_{\text{minA}} \times TLB \times a_h / D_{\text{máxprodB}} \times a_c \times V_{\text{des}}$$

D_{minA} : dosis mínima diaria de activo A (mg), $D_{\text{máxprodB}}$: dosis máxima diaria de producto B (mg), **FS**: factor de seguridad (0.001), **TLB**: tamaño de lote de B (mg), a_h : área hisopada (cm²), a_c : área del tren (cm²), V_{des} : volumen de desorción del hisopo (mL), 5 mL en todos los casos.

Cuando se trata de productos tópicos el cálculo de las dosis mínimas o máximas diarias se dificulta ya que no se encuentran divididas en unidades individuales de dosificación, a diferencia de las formulaciones de sólidos y líquidos. Sumado a esto, el tamaño de dosis por aplicación varía dependiendo del área total de la lesión.

Por lo tanto, surge la necesidad de establecer un método racional para determinar los límites de limpieza.

El criterio establecido por Long y Finley (2) describe la dosis de productos tópicos en términos de unidades de la punta del dedo (FTUs por Fingertip units). Una FTU de adulto es la cantidad de semisólido expresada desde un tubo con un diámetro estándar de boquilla de 5 mm de diámetro, aplicado desde el pliegue distal a la punta del dedo índice. Contiene aproximadamente 0.5 g de crema y se asume que aproximadamente 20.25 g (~40.5 FTUs) de crema se necesitan para cubrir un cuerpo adulto. Según los autores 1 FTU abarca alrededor de 286 cm² de piel. Esto implica que aproximadamente 1,75 mg de producto se aplica por cm² de piel. De acuerdo a esto se calculan las dosis como sigue:

$$D_{\text{minA}} = \% A \times 1.75 \text{ mg/cm}^2 \times \text{área de aplicación (cm}^2) \times \text{aplicaciones de A al día} / 100$$

$$D_{\text{máxB}} = 1.75 \text{ mg/cm}^2 \times \text{área de aplicación B (cm}^2) \times \text{aplicaciones de B al día}$$

Para determinar el área afectada se considera la indicación de uso del producto y la equivalencia: 1 FTU = 286 cm² (3) (figura 2).

2.2- Límite por defecto

El valor máximo de A que puede presentarse en B es 10 ppm:

$$L_2 \text{ (mg/mL)} = 10 \text{ ppm} \times TL_{\text{prodB}} \times a_h / a_c \times V_{\text{des}}$$

TL_{prodB} : tamaño de lote B (Kg, L)

2.3- Límite visual

Es un valor fijo 0.1 mg / 25 cm².

RESULTADOS

Para el tren de equipos utilizado en lotes grandes, se valoraron los siguientes productos, se determinó el producto de mayor riesgo y se calcularon los límites de limpieza. Los resultados se presentan en las figuras 3, 4 y 5.

Zona a aplicar	N° FTU	Área de aplicación (cm ²)
Todo el cuerpo	40,5	11583
Zona perianal	1	286
Zona del pañal en bebés	3,5	1001
Manos	1	286
Abdomen	3,5	1001

Figura 2. Número de FTUs a aplicar según zona afectada.

Para lotes grandes el activo de mayor riesgo es salicilato de octilo, cuyo límite es $L_2 = 0.0690$ mg/ml. Para tren de equipos utilizado en lotes chicos se determinó el producto de mayor riesgo y se calcularon los límites de limpieza. Los resultados se presentan en las figuras 6, 7 y 8.

Para tren de equipos utilizado en lotes chicos el activo de mayor riesgo es nitroglicerina, cuyo límite es $L_1 = 0.0002$ mg/ml.

Selección del producto crítico, A. Semisólidos. Lotes grandes.									
Producto	Activo	Tipo	Solubilidad en agua	Valor	LD50 (mg/kg)	Toxicidad	Valor	Dificultad de limpieza	RIESGO TOTAL
Protector solar	Silicato de octilo (Escalol 587)	Crema	insoluble	3	200	muy tóxico	3	2	8
Secavit	Vitamina A	Ungüento	insoluble	3	6060	levemente tóxico	1	3	7
Salisán	Salicilato de metilo	Crema	levemente soluble	3	887	moderadamente tóxico	2	2	7
Salisán	Alcanfor	Crema	prácticamente insoluble	3	1310	moderadamente tóxico	2	2	7
Ungüento vitamínado	Vitamina A	Ungüento	insoluble	3	6060	levemente tóxico	1	3	7
Argiderm	Clorfeniramina	Crema	soluble	2	306	muy tóxico	3	2	7
Argiderm	Mentol	Crema	insoluble	3	2900	moderadamente tóxico	2	2	7
Saniproct	Hidrocortisona base	Ungüento	muy levemente soluble	3	5000	levemente tóxico	1	3	7
Saniproct	Lidocaína clorhidrato	Ungüento	muy soluble	1	292	muy tóxico	3	3	7
Saniproct	Tetracaína clorhidrato	Ungüento	muy soluble	1	160	muy tóxico	3	3	7
Saniproct	Subgalato de bismuto	Ungüento	insoluble	3	6370	levemente tóxico	1	3	7
Clotrimazol	Clotrimazol	Crema	prácticamente insoluble	3	708	moderadamente tóxico	2	2	7
Clobetasol	Clobetasol propionato	Crema	prácticamente insoluble	3	4000	moderadamente tóxico	2	2	7
Argiderm	Hidrocortisona base	Crema	muy levemente soluble	3	5000	levemente tóxico	1	2	6
Argiderm	Lidocaína clorhidrato	Crema	muy soluble	1	292	muy tóxico	3	2	6
Protector solar	Benzofenona 3 (Escalol 567)	Crema	insoluble	3	7400	levemente tóxico	1	2	6
Protector solar	p-metoxicinamato de octilo (Escalol 557)	Crema	insoluble	3	8000	levemente tóxico	1	2	6
Cortibiot	Hidrocortisona base	Gel	muy levemente soluble	3	5000	levemente tóxico	1	1	5
Corticoide gel	Hidrocortisona base	Gel	muy levemente soluble	3	5000	levemente tóxico	1	1	5
Vaselina sólida	Vaselina	Gel	insoluble	3	NA	NA	0	1	4
Cortibiot	Neomicina sulfato	Gel	muy soluble	1	>8000	levemente tóxico	1	1	3
Gel alcohol 70°	Etanol 95°	Gel	soluble	1	7060	levemente tóxico	1	1	3
Base hidrofílica	NA	Crema	NA	0	NA	NA	0	2	2
Crema hidratante	NA	Crema	NA	0	NA	NA	0	2	2
Gel para imagenología	NA	Gel	NA	0	NA	NA	0	1	1

Figura 3. Valoración de productos semisólidos en tren de equipos para lotes grandes.

Producto	Activo	Tipo	Solubilidad en agua	Valor	LD50 (mg/kg)	Toxicidad	Valor	Dificultad de limpieza	RIESGO TOTAL
Protector solar	Silicato de octilo (Escalol 587)	Crema	insoluble	3	200	muy tóxico	3	2	8

Figura 4. Producto con mayor riesgo total.

Selección del producto B y cálculo del límite de limpieza.									
Producto A: salicilato de octilo									
% A en FF	8								
FS	0,001								
área hisopada (cm ²)	100								
sup. compartida (cm ²)	37670								
Producto B	Activo B	Área de aplicación	g FTU/aplicación	Lote B (mg)	máx ap/día	L1 (mg)	L2 (mg)	L3 (mg)	Observaciones
Argiderm	Hidrocortisona	todo el cuerpo	20,25	18000000	3	3,823	0,4778	0,4000	
Argiderm	Clorfeniramina	todo el cuerpo	20,25	18000000	3	3,823	0,4778	0,4000	
Argiderm	Lidocaína clorhidrato	todo el cuerpo	20,25	18000000	3	3,823	0,4778	0,4000	
Argiderm	Mentol	todo el cuerpo	20,25	18000000	3	3,823	0,4778	0,4000	
Saniproct	Hidrocortisona base	zona rectal	0,5	20000000	2	4,247	0,5309	0,4000	1 FTU (1 FTU = 0,5g)
Saniproct	Lidocaína clorhidrato	zona rectal	0,5	20000000	2	4,247	0,5309	0,4000	1 FTU (1 FTU = 0,5g)
Saniproct	Tetracaína clorhidrato	zona rectal	0,5	20000000	2	4,247	0,5309	0,4000	1 FTU (1 FTU = 0,5g)
Saniproct	Subgalato de bismuto	zona rectal	0,5	20000000	2	4,247	0,5309	0,4000	1 FTU (1 FTU = 0,5g)
Salisán	Salicilato de metilo	todo el cuerpo	20,25	30000000	4	6,371	0,7964	0,4000	
Salisán	Alcanfor	todo el cuerpo	20,25	30000000	4	6,371	0,7964	0,4000	
Clotrimazol	Clotrimazol	todo el cuerpo	20,25	30000000	3	6,371	0,7964	0,4000	
Clobetasol	Clobetasol propionato	todo el cuerpo	20,25	20000000	2	4,247	0,5309	0,4000	
Cortibiot gel	Hidrocortisona base	todo el cuerpo	20,25	16800000	2	3,568	0,4460	0,4000	
Cortibiot gel	Neomicina sulfato	todo el cuerpo	20,25	16800000	2	3,568	0,4460	0,4000	
Corticoide gel	Hidrocortisona	todo el cuerpo	20,25	16000000	2	3,568	0,4247	0,4000	
Base hidrofílica	Base hidrofílica	todo el cuerpo	20,25	31500000	2	6,690	0,8362	0,4000	
Crema hidratante	Crema hidratante	todo el cuerpo	20,25	31500000	2	6,690	0,8362	0,4000	
Secavit	Vitamina A	nalgas del bebé	3,5	49000000	8	10,406	1,3008	0,4000	1 FTU (1 FTU = 0,5g)
Ungüento vitaminado	Vitamina A	todo el cuerpo	20,25	35000000	8	7,433	0,9291	0,4000	
Protector solar	Benzofenona 3 (Escalol 567)	todo el cuerpo	20,25	49000000	4	10,406	1,3008	0,4000	
Protector solar	Silicato de octilo	todo el cuerpo	20,25	49000000	4	10,406	1,3008	0,4000	
Protector solar	p-metoxicinamato de octilo (Escalol 557)	todo el cuerpo	20,25	49000000	4	10,406	1,3008	0,4000	
Vaselina sólida	Vaselina sólida	todo el cuerpo	20,25	28000000	2	5,946	0,7433	0,4000	
Gel alcohol 70°	Gel alcohol 70°	manos	0,5	13000000	12	2,761	0,3451	0,4000	1 FTU (1 FTU = 0,5g)
Gel para imagenología	Gel para imagenología	abdomen y espalda	3,5	93000000	1	19,750	2,4688	0,4000	7 FTU (1 FTU = 0,5g)
						2,7608	0,3451	0,4000	
						min L1	min L2	min L3	
						2,7608	0,3451	0,4	
						Límite mg/hisopado	0,3451		
						Límite mg/mL	0,0690		

Vdesorción = 5 mL

Figura 5. Cálculo y selección del límite de limpieza.

Selección del producto crítico, A. Semisólidos. Lotes chicos.									
Producto	Activo	Tipo	Solubilidad en agua	Valor	LD50 VO (mg/kg)	Descripción toxicidad	Valor	Dificultad de limpieza	PUNTAJE FINAL
Nitroglicerina 0,2%	Nitroglicerina 20% solución	Ungüento	levemente soluble	3	105	muy tóxico	3	3	9
Antipirina	Antipirina	Ungüento	muy soluble	1	1310	moderadamente tóxico	2	3	6
Pasta de Unna	NA	Gel	NA	0	NA	NA	0	1	1

Figura 6. Valoración de productos semisólidos en tren de equipos para lotes chicos.

Producto	Activo	Tipo	Solubilidad en agua	Valor	LD50 VO (mg/kg)	Descripción toxicidad	Valor	Dificultad de limpieza	PUNTAJE FINAL
Nitroglicerina 0,2%	Nitroglicerina 20% solución	Ungüento	levemente soluble	3	105	muy tóxico	3	3	9

Figura 7. Producto con mayor riesgo total.

Selección del producto B y cálculo del límite de limpieza.												
Producto A: Nitroglicerina												
Producto B	Activo B	Envase	Área de aplicación	Área de aplicación	g FTU/aplicación	Lote B (mg)	máx ap/día	L1 (mg) método I	L1 (mg) método II	L2 (mg)	L3 (mg)	Observaciones
Antipirina	Antipirina	pomo	todo el cuerpo	11583	20,25	7500000	3	0,0013	0,0013	0,3849	0,4000	
Nitroglicerina 0,2%	Nitroglicerina 20% solución	pomo	zona rectal	286	0,5	8000000	2	0,0821	0,0821	0,4105	0,4000	1 FTU (1 FTU = 0,5g)
										Límite mg/hisopado	0,0013	
										Límite mg/mL	0,000253	

Vdesorción = 5 mL

Figura 8. Cálculo y selección de límite de limpieza.

DISCUSIÓN

El estudio de riesgo realizado permitió determinar dos activos críticos desde el punto de vista de la limpieza, uno para cada tren de equipos. Se determinaron también los límites de concentración máximos permitidos en superficie para dichos activos, luego de aplicar los procedimientos de limpieza correspondientes. Al considerar el límite de limpieza más estricto se tendrá la certeza de que si la superficie se encuentra libre del activo más difícil de limpiar se encontrará libre de todo activo.

Al separar en dos trenes de equipos de producción se asegura la evaluación de todos ellos.

La determinación de la unidad posológica en formas farmacéuticas de uso tópico requiere una serie de consideraciones que fueron tomadas en cuenta durante este estudio, ya que no está claramente definida por la presentación de la forma farmacéutica. La utilización de la unidad definida como FTU permitió definir la cantidad de activo en cada aplicación y así aplicar los criterios de cálculo de límites de manera representativa del uso del producto.

CONCLUSIONES

El método del peor caso aplicado a un estudio de riesgo permitió determinar los principios activos críticos empleados en la fabricación de semisólidos. Se calcularon los límites de limpieza determinando la unidad posológica para semisólidos con el método de Fourman y Mullen adaptado a formas semisólidas mediante el criterio de Long y Finley de forma racional, siendo una herramienta indispensable para el cálculo de límites durante la validación de limpieza de estos productos.

REFERENCIAS

- (1) Ovais M, Lian LY. Setting Cleaning Validation Acceptance Limits for Topical Formulations. *Pharm Technol* 2008; 32(1):96.
- (2) Fourman GL, Mullen MV. Determining Cleaning Validation Acceptance Limits for Pharmaceutical Manufacturing Operations. *Pharm Technol* 1993; 17(4):54.
- (3) Oakley A. Fingertip Unit. Disponible en: <https://www.dermnetnz.org/topics/fingertip-unit>. [Consulta 13/06/2018] Sitio web. 1 pagina en pantalla.