

Validación de un método analítico para la determinación de trazas de detergente en el proceso de limpieza de un recinto de fraccionamiento de yoduro de sodio ^{131}I solución oral

Miguel Vásquez*, Jesús Miranda, Manuel Otero

Instituto Peruano de Energía Nuclear, Planta de Producción de Radioisótopos, Av. José Saco km 12.5, Carabayllo, Lima 6, Perú.

Resumen

Se realizó la validación del proceso de limpieza de un recinto de fraccionamiento de ^{131}I con el objetivo de demostrar que el proceso reduce de manera eficiente los residuos de detergente por debajo del nivel de aceptación. Con ese propósito se desarrolló y validó un método analítico para la determinación de trazas de detergente. El estudio fue de tipo experimental y el método de muestreo fue por enjuague. Se empleó Tego al 2 % como detergente y se tomó muestras de agua de enjuague. La determinación de trazas se realizó mediante el análisis de conductividad y pH, evaluando la concentración del detergente presente en la solución de enjuague. Para el desarrollo y validación del método analítico se consideraron los parámetros de linealidad, límite de detección, límite de cuantificación e intervalo de trabajo. En las condiciones experimentales se demostró estadísticamente la linealidad del detergente desde 0,02 a 0,06 mg/mL, el límite de detección tuvo un valor de 2,82 $\mu\text{g/mL}$, límite de cuantificación de 9,45 $\mu\text{g/mL}$ de concentración de detergente y un intervalo de trabajo conforme, de acuerdo con los resultados. El análisis de las muestras de agua del último enjuague determinó ausencia de trazas de detergente utilizado en el proceso de limpieza del recinto de ^{131}I , demostrando el cumplimiento de los criterios de aceptación establecidos. En conclusión, el proceso de limpieza es adecuado y el método analítico queda validado para las condiciones analíticas establecidas.

Palabras clave: Validación, Limpieza, Recinto, Yoduro de sodio, Detergente, Radiofármacos

Validation of an analytical method for the determination of traces detergent in the cleaning process of a fractionation chamber of sodium iodide ^{131}I oral solution

Abstract

The validation of the cleaning process of a ^{131}I fractionation chamber was carried out in order to demonstrate that the process efficiently reduces detergent residues below the acceptance level. For this purpose, an analytical method was developed and validated to determine traces of detergent. The study was experimental and the sampling method was by rinsing. Tego at 2 % was used as a detergent and rinsing water samples were taken. The determination of traces was carried out by means of the conductivity and pH analysis, evaluating the concentration of the detergent present in the rinsing solution. For the development and validation of the analytical method, the parameters of linearity, limit of detection, limit of quantification and working interval were considered. Under the experimental conditions, the linearity of the detergent was statistically demonstrated from 0.02 to 0.06 mg/mL, the limit of detection gave us a value of 2.82 $\mu\text{g/mL}$, limit of quantification of 9.45 $\mu\text{g/mL}$ of detergent concentration and a consistent work interval according to the results. The analysis of the water samples of the last rinse determined the absence of traces of detergent used in the cleaning process of the ^{131}I enclosure, demonstrating compliance with the established acceptance criteria. In conclusion, the cleaning process is adequate and the analytical method is validated in the established analytical conditions.

Keywords: Validation, Cleaning, Enclosure, Sodium iodide, Detergent, Radiopharmaceuticals

1. Introducción

La validación de limpieza es el proceso en la cual se establece una evidencia documentada

de que un determinado proceso de limpieza, reduce de manera constante los residuos de alguna superficie, a un nivel aceptable

* Correspondencia autor: mvasquez@ipen.gob.pe

preestablecido [1]. Hay varias formas de eliminar o reducir los residuos de suciedad o contaminantes por debajo de los límites establecidos, de manera que no afecten la calidad y seguridad de los productos fabricados en un equipo. La limpieza se realiza de forma fisicoquímica acompañada de una acción mecánica, se recomienda cambiar las soluciones limpiadoras de acuerdo con un cronograma de rotación de desinfectantes [2]. Los procedimientos de limpieza para equipos de producción farmacéutica tienen como principal objetivo minimizar la contaminación cruzada de partículas extrañas, principios activos, detergentes o contaminación microbiológica hacia el producto subsecuentemente fabricado para afirmar que los productos son seguros, eficaces y de calidad [3]. Estos deben ser establecidos cuidadosamente y sus métodos de ejecución deben ser validados para lograr reducir los niveles de contaminación a valores aceptables. Una adecuada validación de limpieza nos permite asegurar que una posible contaminación por el producto que le precede, residuos del agente de limpieza y contaminación microbiológica se encuentran controlados, asegurando la calidad del producto final [1].

Las soluciones limpiadoras generalmente contienen agentes alcalinos o ácidos, con o sin detergentes, como los agentes tensoactivos no iónicos. Los detergentes deben facilitar el proceso de limpieza y ser fácilmente removibles. Se debe definir los límites de aceptación para los residuos de detergente después de la limpieza. El proceso de validación tiene por objeto garantizar los resultados analíticos confiables y determinar que el proceso de limpieza se cumple óptimamente para que el equipo esté perfectamente limpio [4]. Antes de realizar cualquier tipo de determinación de residuo de detergentes es necesario asegurar que la concentración de trabajo del detergente sea la indicada (0,8 al 3,0 % P/P) [3]. Los métodos de muestreo empleados pueden ser hisopo o enjuague. El muestreo por enjuague permite la toma de muestras de una gran superficie, zonas inaccesibles o que no pueden ser desmontadas rutinariamente y proporcionan una visión general. Las muestras de enjuague pueden entregar evidencia suficiente de una limpieza adecuada cuando la accesibilidad a

las piezas de los equipos impide el muestreo directo [4]. Los métodos de enjuague son los recomendados para los equipos de geometría simple. El muestreo por hisopado es utilizado para las superficies del área (muros, pisos, vidrios, rejillas de extracción, etc.) en un área medida o partes complejas del equipo [1]. El hisopado también lo usaremos para el muestreo de material adherido soluble y no soluble, en lugares donde el agua de enjuague no es útil y permite elegir los puntos críticos donde es más difícil la eliminación del producto [6]. El dispositivo que se usa consiste en un tubo de ensayo de plástico estéril provisto de una tórula de algodón hidrófilo, al cual se le agregan 5 mL de solvente [1].

Se realiza una inspección visual después del procedimiento de limpieza y el chequeo del olor, debido a que estas operaciones deben hacerse como un paso previo a cualquier evaluación de limpieza [5]. Para poder determinar la efectividad del enjuague se trabajó con dos métodos, los cuales nos darán como resultado si las trazas de detergentes en los equipos, luego del enjuague final, están dentro de los parámetros que serán fijados y de esta forma poder determinar su eficacia [3]. Métodos posibles para el análisis del agente de limpieza: TOC, conductividad y pH. Es fundamental comprobar la linealidad del agente de limpieza al trabajar en un gráfico de conductividad en función de la concentración [6]. La eficacia del enjuague se midió por conductividad la cantidad de detergente que permanece después de aplicar los procedimientos de limpieza.

En la literatura científica no se establece límites de contaminación de detergente; por lo tanto, se considera el límite establecido por la OMS para cualquier contaminante y se aplicará el criterio de las 10 ppm [1].

2. Experimental

El proceso de limpieza de los equipos (dedicados) de la sección de radiofármacos reduce de manera eficiente los residuos de detergentes, de modo que puedan controlar las trazas de detergente utilizado. El análisis de detergente por conductividad y pH permite evaluar la concentración del detergente presente en la solución de enjuague del recinto. Se aplicó la validación del método analítico de conductividad para la

determinación de trazas de detergente. Esto es aplicable al proceso de limpieza para el recinto de fraccionamiento de yoduro de sodio ^{131}I solución oral.

2.1 Descripción del proceso involucrado en el estudio

Los equipos sometidos a evaluación están ubicados en el Laboratorio N° 32 de la Planta de Producción de Radioisótopos del IPEN, sección de radiofármacos, área segregada del resto de producción. El recinto de fraccionamiento de yoduro de sodio ^{131}I consta de una precámara sin blindaje frontal, el cual permite la transferencia de materiales dentro y fuera del recinto mientras los valores de presión negativa se mantengan.

En la línea de producción de yoduro de sodio ^{131}I solución oral se realizan las operaciones de fraccionamiento en la celda Talia.



Figura 1. Ubicación de la precámara en conjunto con la celda Talia de fraccionamiento.

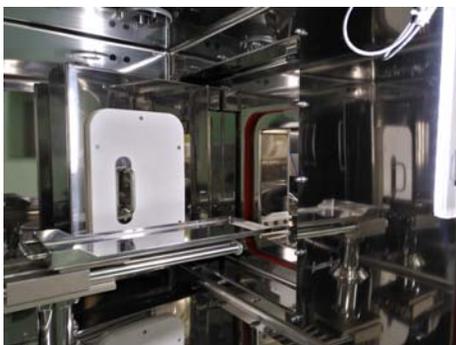


Figura 2. Precámara del recinto de fraccionamiento de yoduro de sodio ^{131}I solución oral.



Figura 3. Cámara principal de la celda Talia de fraccionamiento.

2.2 Plan de muestreo

Se realiza el muestreo de agua de los 2 últimos enjuagues en los puntos de muestreo de la precámara y celda Talia (Figura 4).

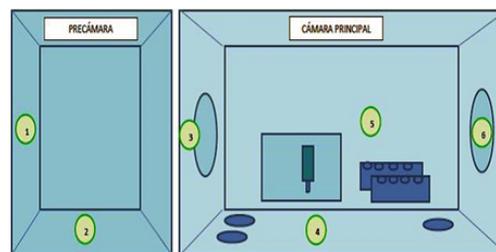


Figura 4. Ubicación de los puntos de muestreo en la precámara en conjunto con la celda Talia de fraccionamiento.

2.2.1. Muestreo por enjuague

Se toman muestras de agua de enjuague buscando residuos del detergente usado en el proceso. Las áreas establecidas para el muestreo por enjuague deben estar en contacto con el agua en la totalidad de su superficie, correspondiendo los dos últimos enjuagues de agua.

Modo de operación: se verifica la forma de limpieza con paños humedecidos con agua. Para trazas de detergente se recolecta el agua del último enjuague previo a la sanitización.

2.3 Método analítico

El método analítico utilizado es fisico-químico cualitativo: Conductividad y pH.

2.3.1 Determinación de trazas de detergente

Se evalúa la efectividad del procedimiento de limpieza mediante la determinación de

conductividad, tomando muestras del último enjuague de las superficies del recinto.

2.3.2 Materiales e instrumentos

- Detergente líquido: Tego, Marca: Evonik Industries
Lote: E616A25437
- Conductivímetro: PH21AC, Marca: Hanna Instruments, Modelo: HI5321.
- Potenciómetro: PH02AC, Marca: Fisher Scientific, Modelo: AR20

2.3.3 Pruebas fisicoquímicas

- Determinación visual: luego de aplicar el procedimiento de limpieza se realiza el análisis visual del recinto con el fin de detectar la presencia de residuos, partículas, color en el agua y ausencia de trazas.
- Determinación de pH: se determina el pH de agua de enjuague con un potenciómetro previamente calibrado.
- Determinación de conductividad: con un conductivímetro previamente calibrado se determina la conductividad en las muestras de agua tomadas.

2.4 Desarrollo de la validación

El control de calidad de trazas de detergente en el recinto se valida mediante un método de medición de conductividad.

2.5 Parámetros considerados

- Linealidad/Función respuesta: Para evaluar los residuos de detergentes se considera su linealidad mediante un análisis, por triplicado, para la determinación de conductividad de muestras de concentración conocida y blancos. Se realizó una curva de calibración obtenida en "mg/mL" de la lectura de la conductividad a diferentes concentraciones de Tego.
- Límite de detección: Se realizó análisis por triplicado con 10 repeticiones de cada concentración a 20 ppm, 30 ppm, 40 ppm, 50 ppm, 60 ppm.
- Límite de cuantificación: Se realizó análisis por triplicado con 10 repeticiones de cada concentración a 20 ppm, 30 ppm, 40 ppm, 50 ppm, 60 ppm.
- Intervalo de trabajo: Se tomó el valor en $\mu\text{g/mL}$ del límite de cuantificación.

2.6 Soluciones de trabajo

- Solución Tego al 2 %: Desinfectante líquido que pertenece a la clase de los

llamados jabones anfóteros o compuestos anfóteros y de amonio cuaternario. Tiene un efecto comprobado contra bacterias Gram positivas y Gram negativas, hongos, levaduras y contra un espectro limitado de virus [6]. Concentración: La concentración usada fue al 2 %. Se aplicó y dejó en contacto por 10 min, luego se procedió con el enjuague.

- Solución muestra: Agua del último de enjuague del recinto de I-131.

- Solución blanco: Agua para inyección o agua para lavado del recinto de I-131.

- Material de vidrio verificado como: matraces volumétricos de 200 mL, 100 mL, 50 mL, 5 mL, pipetas volumétricas de 10 mL, 5 mL, 1 mL, tubos de vidrio, gradillas, etc.

2.7 Procedimiento

Se toma 200 mL de agua del último enjuague y 200 mL de agua que se usa para el lavado del recinto, el mismo que se usa como blanco. Se mide la conductividad de cada muestra y se realizan las diluciones a 20, 30, 40, 50, 60 ppm del detergente para establecer la curva de calibración respectiva; luego, se mide la conductividad de cada una.

Se utilizará como valor límite de especificación 20 ppm. Este valor puede reducirse como factor de seguridad. Si la conductividad obtenida es mayor al indicado para una concentración de 20 ppm se debe realizar nuevamente el proceso de enjuague del recinto. En el estudio se usaron las siguientes cantidades de soluciones:

- 200 mL de solución Tego al 2 %
- 200 mL de solución muestra
- 200 mL de solución blanco

La especificación límite de aceptabilidad establecida fue de 20 ppm.

3. Resultados y Discusión

De acuerdo con los parámetros considerados se obtuvo los siguientes resultados:

3.1 Determinación de conductividad de la solución blanco

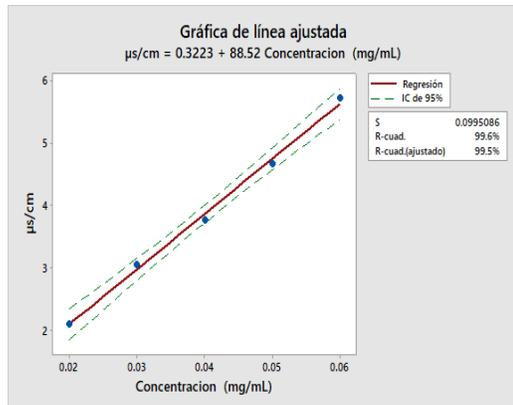
En el análisis de determinación de conductividad con agua para lavado del recinto de ^{131}I como blanco se obtuvo un promedio de 0,6996 $\mu\text{S/cm}$ con un DSR de 0,0999 % (Tabla 1).

Tabla 1. Resultados obtenidos con el conductímetro PH21AC.

Índice	EC (mS/cm)	°C	Comp. Temp.	Comentario
1	7.00E-4	25.3	CAT	AUTO-HOLD
2	6.99E-4	25.2	CAT	AUTO-HOLD
3	7.01E-4	25.2	CAT	AUTO-HOLD
4	6.99E-4	25.2	CAT	AUTO-HOLD
5	6.99E-4	25.2	CAT	AUTO-HOLD
6	6.99E-4	25.2	CAT	AUTO-HOLD
7	6.99E-4	25.2	CAT	AUTO-HOLD
8	7.00E-4	25.2	CAT	AUTO-HOLD
9	7.00E-4	25.2	CAT	AUTO-HOLD
10	7.00E-4	25.2	CAT	AUTO-HOLD

3.2 Determinación de la linealidad del detergente

Los valores obtenidos en la medición para la conductividad de las soluciones de Tego se muestran en la Tabla 2. En ella podemos observar que hay una clara tendencia a la linealidad, porque a medida que aumentamos la concentración del detergente se incrementa en forma proporcional la conductividad. Con estos datos elaboramos la curva para la concentración de detergente (Figura 5).

**Figura 5.** Curva de linealidad del detergente.**Tabla 2.** Conductividad del detergente.

Concentraciones (mg/mL)	Conductividad promedio
0,02	2,10233 ± 0,099
0,03	3,05467 ± 0,019
0,04	3,77100 ± 0,027
0,05	4,66400 ± 0,021
0,06	5,72367 ± 0,066

Los resultados fueron analizados estadísticamente y se evaluaron las concentraciones de detergente (mg/mL) vs conductividad

(µS/cm) encontrada, en la Figura 3 se observa la ecuación de la recta, obteniéndose:

$$y = 0.3223 + 88.52 x$$

En los valores de la estadística de regresión se obtuvo un coeficiente de correlación de Pearson (r) de 0,998 y un coeficiente de determinación (r^2) de 0,996. El coeficiente de determinación nos indica que existe una buena linealidad y aporta mayor significación estadística.

Mediante la prueba t de Student y ANOVA se halló el estadístico “ t ” junto con un test de varianza. El valor de $t_{\text{regresión}} = 71,99$ demuestra que la correlación es lineal y significativa. El valor de $p = 0,000$ nos indica que el análisis de varianza posee una alta correlación por lo que el método es lineal.

3.3 Determinación del límite de detección

Se determinó mediante el análisis de muestras con concentraciones conocidas (Tabla 2). Para las condiciones experimentales indicadas se establece la cantidad mínima de analito que puede detectarse en una muestra [8].

Mediante la interpolación de la ecuación de regresión se calculó el valor límite de detección, donde se obtuvo una concentración de detergente de 2,82 µg/mL. Por eso, se puede estimar que el valor mínimo detectable será de 0,0028 mg/mL.

3.4 Determinación del límite de cuantificación

Se determinó mediante el análisis de muestras con concentraciones conocidas (Tabla 3). Se establece el nivel mínimo que puede cuantificarse confiablemente.

Mediante la interpolación de la ecuación de regresión se calculó el valor límite de detección, donde se obtuvo una concentración de detergente de 9,45 µg/mL. Por esa razón, podemos estimar que el valor mínimo cuantitativo será de 0,0095 mg/mL.

3.5 Determinación del intervalo de trabajo

El rango de trabajo válido en el cual se observarán las lecturas de conductividad será el mismo rango de lecturas de la linealidad, límite de detección y cuantificación.

Para el rango del intervalo de trabajo 0,02 mg/mL – 0,06 mg/mL se obtuvo un resultado conforme, demostrando la linealidad, límite de detección y cuantificación.

3.6 Resultados del proceso de limpieza

Para el análisis de agua de enjuague los resultados de conductividad y pH obtenidos se compararon con los resultados de las diluciones de concentración conocida del detergente, esta medición se realizó en el tercer y cuarto enjuague con agua para inyección dentro del procedimiento de limpieza del recinto.

3.6.1. Resultados inspección visual

Se realizó una prueba donde se evaluó mediante la observación, aplicando el criterio de que “no debe permanecer residuos visibles en los equipos después de aplicados los procedimientos de limpieza”. De acuerdo con la especificación las muestras estuvieron libres de partículas extrañas, pelusas y manchas.

3.6.2. Resultados de la determinación de pH y conductividad

Existen diferencias entre las variaciones de pH y conductividad detectadas antes y después de la limpieza [5] del recinto, lo que corrobora que el método seleccionado resulta apropiado para la comprobación de la limpieza.

Tabla 3. Resultados de la evaluación de la limpieza.

Ensayos	Solución blanco	Solución muestra (Agua del último enjuague)	
		3.º enjuague	4.º enjuague
Determinación de pH	6,01	6,10	6,20
Determinación de conductividad (µS/cm)	0,7	1,7	1,5

4. Conclusiones

Todas las operaciones de validación han sido realizadas y verificadas para la determinación de trazas de detergente en la validación del proceso de limpieza del recinto de yoduro de sodio ¹³¹I solución oral, verificándose la conformidad de las pruebas respecto a los criterios de aceptación.

Los parámetros de linealidad, límite de detección, límite de cuantificación e intervalo de trabajo para la determinación de trazas de detergente resultaron conformes, quedando el método validado en las condiciones analíticas establecidas.

Los métodos de determinación de la conductividad y pH para el agua de enjuague son apropiados para evaluar la limpieza del recinto, porque son capaces de detectar pequeñas concentraciones obteniéndose un límite de detección de 3 ppm y cuantificación de 10 ppm. Por lo tanto, se estipuló que la conductividad máxima encontrada en los residuos de enjuague debe poseer una conductividad menor o igual a 2,1 µS/cm promedio.

Con este procedimiento, de forma rápida y eficiente, se podrá determinar la calidad del enjuague posterior al proceso de limpieza con Tego 2 %, permitiendo asegurar que la cantidad de detergente analizado en una muestra no supere los 20 ppm, resultando un procedimiento de análisis rápido, sencillo y barato.

Los resultados de la evaluación del proceso de limpieza del recinto de ¹³¹I se dio para la solución muestra en el tercer y cuarto enjuague 1,7 y 1,5 µS/cm, respectivamente; obteniéndose resultados satisfactorios conforme a lo especificado.

5. Agradecimientos

Al Tec. Luis Gonzáles por el apoyo brindado en el proceso de limpieza del recinto durante la realización del estudio.

6. Bibliografía

- [1] Barra Sanhueza R. Estudio de las necesidades y propuestas para la obtención de condiciones para llevar a cabo la validación de limpieza del área de betalactámicos [Tesis de grado]. Valdivia: Facultad de Ciencias, Universidad Austral de Chile; 2012.
- [2] Pérez D, Vera A. Revisión y actualización del programa de limpieza y desinfección de Anglopharma S.A. [Tesis de grado]. Bogotá: Facultad de Ciencias, Microbiología Industrial, Pontificia Universidad Javeriana; 2008.
- [3] Teca Barrientos JR. Validación de los procedimientos de limpieza de una máquina comprimidora y una encapsuladora en el área

de fabricación en una planta productora farmacéutica [Tesis de grado]. Valdivia: Facultad de Ciencias, Universidad Austral de Chile; 2013.

[4] Hidalgo Rodríguez AI. Validación del método de limpieza de la envasadora de polvos dos micro después de la producción de bencilpenicilina sódica en Betapharma S.A. [Tesis de grado]. Riobamba: Facultad de Ciencias, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; 2010.

[5] Castilla L, Hevia Z, Díaz M, Walker I. Validación de la limpieza del reactor empleado en la preparación de medicamentos. Revista Cubana Farmacia. 2001; 35(1):34-39.

[6] Pallotto Sergio. Validación de limpieza de un reactor: Conceptos teóricos y caso de

aplicación. [Monografía en Internet]. 2009. Disponible en: <https://blogsdm.files.wordpress.com/2009/10/ejvalidreactor.pdf>

[7] Castellanos Guananga 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 de grado]. Riobamba: Facultad de Ciencias, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; 2012.

[8] United States Pharmacopeia (USP). USP 40 NF 35. Capítulo General Validación de Procedimientos Farmacéuticos <1225>.