

doi: 10.30827/ars.v62i2.15713

Artículos originales

Evaluación de desinfectantes para uso en el entorno farmacéutico

Evaluation of disinfectants for use in the pharmaceutical environment

Leobel Fajardo-Cedeño ¹

¹Empresa Laboratorio Farmacéutico Líquidos Orales, Medilip, UEB Control de calidad, Laboratorio de microbiología, Bayamo, Cuba.

Correspondencia

Leobel Fajardo Cedeño
leobelfajardo78@gmail.com

Received: 23.07.2020

Accepted: 04.03.2021

Published: 22.03.2021

Agradecimientos

Agradecemos por su colaboración incondicional a la compañera Niurka Benítez Guerra, MSc

Financiación

Sin financiación

Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses con ningún autor

Resumen

Introducción: Los desinfectantes son utilizados en las empresas farmacéuticas para garantizar la disminución o eliminación de los microorganismos que puedan estar presentes en las líneas de producción, equipamiento, personal o ambiente. Aunque el fabricante garantiza la efectividad de los mismos es necesario probarlos en el entorno farmacéutico donde se van a utilizar.

Método: se evaluaron tres desinfectantes, NDP-Surfaplus en concentración del 70%, NDP-Surfaclin en concentración del 2% y 0,5% y Tristel Jet gel activado a la concentración 0,12%. Se practicaron hisopados antes y después de la aplicación del desinfectante a tramos de superficies de paredes, pisos, mesetas de mármol y fregaderos de acero inoxidable. De cada superficie se escogieron los tramos que presentaban mayor dificultad para realizar los procesos de limpieza y desinfección. El método de conteo utilizado fue el de placa vertida.

Resultados: se demostró que los desinfectantes cumplieron con la reducción del 90% de la población microbiana inicial, exceptuando la concentración del 0,5% del desinfectante NDP-Surfaclin. Se aisló mayor número de microorganismos en las superficies que tenían tendencia a formar poros debido a la erosión de los procesos de limpieza y desinfección, así mismo se demostró que los desinfectantes tenían una mejor actividad en las superficies de acero inoxidable.

Conclusiones: se demostró la efectividad de los desinfectantes en el entorno farmacéutico de la línea de formulación aprobándose su uso para los procesos de limpieza y desinfección. El desinfectante de mejor actividad fue el NDP-Surfaplus a la concentración del 70%.

Palabras clave: desinfectantes; efectividad; pruebas de uso; placa vertida

Abstract

Introduction: Disinfectants are used in pharmaceutical companies to guarantee the reduction or elimination of microorganisms that may be present in production lines, equipment, personnel or the environment. Although the manufacturer guarantees their effectiveness, it is necessary to test them in the pharmaceutical environment where they are to be used.

Method: Three disinfectants were evaluated, NDP-Surfaplus in 70% concentration, NDP-Surfaclin in 2% and 0,5% concentration and Tristel Jet gel activated at 0,12% concentration. Swabs were performed before and after the application of the disinfectant to sections of wall surfaces, floors, marble plateaus and stainless-steel sinks. From each surface the sections that were most difficult to carry out the cleaning and disinfection processes were chosen. The counting method used was the poured plate method.

Results: The disinfectants were shown to meet the stipulated acceptance criteria with a 90% reduction in the initial microbial population, except for the 0,5% concentration of the NDP-Surfaclin disinfectant. A greater number of microorganisms were isolated on surfaces that had a tendency to form pores due to erosion from cleaning and disinfection processes, and it was also shown that disinfectants had a better activity on stainless steel surfaces.

Conclusions: The effectiveness of disinfectants in the pharmaceutical environment of the formulation line was demonstrated, approving their use for cleaning and disinfection processes. The best-performing disinfectant was NDP-Surfaplus at the 70% concentration.

Key words: disinfectants; effectiveness; usage tests, poured plate

Introducción

La implementación de adecuados programas de limpieza y desinfección en la industria farmacéutica persigue controlar los microorganismos alteradores que no permiten obtener productos de calidad desde el punto de vista microbiológico⁽¹⁾. El objetivo de estos programas es eliminar o disminuir la carga microbiana presente en los equipos, superficies y ambientes donde son llevados a cabo los diferentes procesos de formulación y llenado. La eliminación o disminución de la carga microbiana está determinada por factores como: la naturaleza de las superficies que entran en contacto con los productos que se procesan y la remoción por acción mecánica de los restos de materias primas incrustadas o adheridas a superficies y equipos. Para lograr una buena limpieza y desinfección en las instalaciones es necesario conocer las posibles formas de contaminación, el uso de un desinfectante y las características del mismo⁽²⁾.

El proceso de desinfección permite obtener una calidad óptima de los productos desde el punto de vista microbiológico, reduciendo hasta el mínimo posible la carga microbiana, en las áreas de producción, en equipos, superficies y personal⁽³⁾. Entre las características a tener en cuenta para evaluar un desinfectante se encuentran: amplio espectro de actividad antimicrobiana, solubilidad, estabilidad, homogeneidad, baja toxicidad, no ser irritantes a los ojos ni a la piel, capacidad desodorante, capacidad detergente, disponibilidad, ser lo suficientemente estables en presencia de residuos orgánicos y si fuera necesario en presencia de aguas duras, no debe ser corrosivo, ni dar color a las superficies donde se vaya a emplear y actuar en un tiempo relativamente corto^(4,5,6).

La Environmental Protection Agency (EPA) aprueba el uso de los desinfectantes disponibles en el mercado, pero, no se incluyen en sus registros instrucciones de cómo usarlo en las industrias farmacéuticas, biotecnológicas y de dispositivos médicos⁽⁷⁾ además aclara que es necesario realizar una prueba en el entorno farmacéutico donde serán usados, comparando aislamientos de microorganismos antes y después de aplicarlo, denominada también pruebas de uso. La toma de muestras in vivo asegura tanto la efectividad del desinfectante como del mismo proceso de limpieza y desinfección⁽⁸⁾.

El presente trabajo tiene como objetivo evaluar la efectividad de tres desinfectantes para uso en el entorno farmacéutico.

Métodos

Desinfectantes a evaluar

Los productos desinfectantes a evaluar para su utilización son los siguientes:

NDP surfaplus: Cloruro de didecil dimetil amonio 70%

NDP- Surfaclin: Cloruro de didecil dimetil amonio 0,5% y 2%

Tristel jet gel activado 0,12%

El estudio se realizó en una línea de formulación de una industria farmacéutica donde se elaboran medicamentos en forma de suspensiones, escogida esta como el caso más difícil para los procesos de limpieza y desinfección.

Superficies evaluadas

Se escogieron superficies de todos los materiales existentes en el área de formulación, seleccionándose tramos de las mismas que mostraran dificultades para realizar los procesos de limpieza y desinfección de forma tal que estos tramos representaran el peor caso, así se eligieron tramos de piso que estuvieran cerca de los drenajes sanitarios, la superficie de mármol fue cercana a los fregaderos, mientras que los tramos de paredes fueron detrás de los reactores, para el caso de las superficies de acero inoxidable se hisoparon tramos de fregaderos donde pueden quedar restos de materias primas y agua.

Pruebas de uso a los desinfectantes evaluados

Se practicaron hisopados en 30 cm² de cada superficie según prueba 1116 de la USP 40⁽⁹⁾. Se recolectaron muestras antes de la aplicación del desinfectante luego se aplicó el mismo por tiempo de 5 minutos, posteriormente se añadió un inactivador del desinfectante por 5 minutos y se efectuó nuevamente el hisopado de la superficie. Después de recolectar las muestras, los hisopos se colocaron en solución reguladora de dihidrógeno fosfato de potasio, de cada muestra se tomó una alícuota 1mL en tres placas Petris estériles a las cuales se les añadió Agar Tryptona Soya de 15-20mL por placa (método de placa vertida)⁽¹⁰⁾. Las muestras se incubaron en incubadora Friocell a 35-37°C por un período de 24 horas, transcurrido este tiempo, se contó el número de unidades formadoras de colonias (UFC) por área de muestreo, utilizando el contador de colonias digital S⁽⁹⁾. El criterio de aceptación fue: disminución del 90% de la población microbiana con respecto al hisopado inicial.

Resultados

Los resultados de la efectividad del desinfectante NDP-Surfaplust 70% se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Resultados de las pruebas de uso desinfectante NDP- Surfaplust 70%

Superficie estudiada	Antes de desinfección ufc/ 30 cm ²	Después de desinfección ufc/30 cm ²	% de disminución población microbiana
Acero inoxidable	2563,6	1,3	99,95
Meseta de mármol	3963,0	17,6	99,56
Paredes	1325,0	8,6	99,36
Pisos	4713,0	36,6	99,23

La Tabla 1 muestra la efectividad del desinfectante NDP-Surfaplust 70% en todas las superficies analizadas cumpliendo la disminución del 90% de la población microbiana inicial.

Los resultados de la efectividad del desinfectante NDP-Surfaclean 2% se muestran en la Tabla 2

Tabla 2: Resultados de las pruebas de uso desinfectante NDP-Surfaclean 2%

Superficie estudiada	Antes de desinfección ufc/30cm ²	Después de desinfección ufc/30 cm ²	% de disminución población microbiana
Acero inoxidable	201,6	6,0	98,4
Meseta de mármol	118,3	5,6	95,27
Paredes	84,6	2,0	97,64
Pisos	7350,0	55,3	99,25

La Tabla 2 muestra los resultados del desinfectante NDP- Surfaclean 2% en todas las superficies estudiadas cumpliéndose en todo el criterio de aceptación establecido.

La Tabla 3 muestra los resultados de las pruebas de uso para el desinfectante NDP-Surfaclean 0,5%.

Tabla 3: Resultados de las pruebas de uso desinfectante Surfaplust 0,5%

Superficie estudiada	Antes de desinfección ufc/30cm ²	Después de desinfección ufc/30 cm ²	% de disminución población microbiana
Acero inoxidable	100,3	1,6	97,03
Meseta de mármol	501,6	61,6	87,82
Paredes	163,3	18,6	88,61
Pisos	3268,3	71,6	97,9

En la Tabla 3 se observan los resultados obtenidos en las pruebas de uso para el desinfectante NDP-Surfaclean 0,5% para todas las superficies evaluadas, cumpliéndose el criterio establecido solo para las superficies de acero inoxidable y pisos.

La Tabla 4 muestra los resultados de la prueba de uso del desinfectante Tristel Jet gel activado en concentración del 2%

Tabla 4: Resultados de las pruebas de uso desinfectante Tristel Jet gel activado 0,12%

Superficie estudiada	Antes de desinfección ufc/30cm ²	Después de desinfección ufc/30 cm ²	% de disminución población microbiana
Acero inoxidable	1768,3	2,0	99,89
Meseta de mármol	4910,0	13,0	99,74
Paredes	56,0	5,0	91,1
Pisos	5306,0	17,6	99,67

En la Tabla 4 se muestran los resultados del desinfectante Tristel jet gel activado en concentración 0,12%, cumpliendo con la disminución del 90% de la población microbiana inicial

Discusión

Los desinfectantes evaluados tienen en su composición los siguientes componentes. El NDP-Surfaplus al 70% contiene como compuesto mayoritario el Cloruro de didecil dimetil amonio 0,46%; seguido del 2-Fenoxietanol 0,10%, Cinamaldehído 0,02%; Isopropanol 30,0%; Excipientes y agua csp 100%, mientras que el NDP-Surfaclin contiene Cloruro de didecil dimetil amonio 23,0%; 2-Fenoxietanol 5,0%; Cinamaldehído 1,0%; Excipientes y agua csp 100%. Ambos compuestos de amonio cuaternario.

En el caso del desinfectante Tristel Jet gel activado contiene Dióxido de Cloro al 0,12%. El dióxido de cloro (ClO₂) es un desinfectante cuya capacidad biocida sobrepasa a la del cloro y sus derivados.

Las tablas de la 1 a la 3 muestran que de las superficies muestreadas las que más conteos presentaron antes de la aplicación del desinfectante fueron los pisos, cuyo aislamiento mínimo fue de 3268,3 ufc/30cm² y máximo de 7350 ufc/30cm². Las mesetas de mármol adjunta a los fregaderos le siguen en orden decreciente cuyo conteo mínimo fue de 118,3 ufc/30cm² y el máximo de 3963 ufc/30cm², estas superficies al igual que la de los pisos son propensas a formar poros debido a la naturaleza de los materiales y a la erosión causada por los procesos de limpieza y desinfección, dentro de estos poros pueden acumularse agua y restos de materias primas que promueven el crecimiento microbiano que posteriormente pueden dar lugar a la formación de biofilm o biopelículas, fomentando un mayor desarrollo microbiano⁽¹¹⁾. Estas biopelículas son difíciles de eliminar, ya que, en el biofilm una vez formado hay producción de polímeros extracelulares que pueden contener polisacáridos, glicoproteínas y otras sustancias que fomentan la adhesión de las células bacterianas dando lugar a la formación de microcolonias, las que fomentan la resistencia de los microorganismos a los desinfectantes⁽¹²⁾.

Los tramos de fregadero construidos en acero inoxidable mostraron conteos de 100,3 ufc/30cm² y 2563,6 ufc/30cm² mínimo y máximo respectivamente, seguidos de las superficies de las paredes que mostraron conteos de 84,6 ufc/30cm² como mínimo y 1325 ufc/30cm² máximo, antes de la aplicación del desinfectante.

Parece contradictorio encontrar mayor conteo en las superficies de acero inoxidable, que es un material que no permite la adhesión de microorganismos; que en las paredes, más propensas a la formación de poros debido a la erosión por los procesos de lavado, pero la respuesta está en el uso que se le da, pues en los fregaderos hay acumulación de agua y restos de materias primas que si no se aclaran de manera correcta dan lugar al crecimiento de microorganismos y aunque los materiales de las paredes son más propensos a formar poros estas están menos expuestas a la acumulación de agua debido a la posición vertical de las mismas evitando la formación de biopelículas.

Después de la aplicación del desinfectante los tramos de pisos fueron los que mostraron mayores conteos encontrándose el mínimo en 36,6 ufc/30cm² y máximo en 71,6 ufc/30cm² seguidos de los tramos de meseta de mármol cuyo conteo mínimo fue de 5,6 ufc/30cm² y máximo de 17,6 ufc/30cm². En este caso, después de la acción del desinfectante, las paredes fueron las que mostraron mayor conteo en orden decreciente de las superficies analizadas siendo el mínimo de 2 ufc/cm² y el máximo de 18,6 ufc/30cm² mientras que la superficie de menor conteo de todas las muestreadas fue la de acero inoxidable que mostró los resultados mínimos 1,3 ufc/30cm² y máximo de 6 ufc/cm² evidenciando esto que la misma es menos susceptible a la formación de poros y a la adhesión de microorganismos por lo que el desinfectante muestra mejor efectividad. El desinfectante NDP-surfaplus 70% y NDP- surfaclean 2% cumplieron la disminución de la carga microbiana a un 90%, mientras el desinfectante NDP-Surfaclean al 0,5% cumplió este criterio para el acero inoxidable y los pisos, no siendo así para la meseta de mármol y las paredes.

Comparando la concentración del 2%, y la concentración del 0,5% del desinfectante NDP-surfaclean esta última mostró menor efectividad, pues la reducción de microorganismos fue menor siendo incluso menores los aislamientos antes de la aplicación del desinfectante.

La efectividad del desinfectante NDP-Surfaplus 70% fue mejor que NDP-Surfaclean a la concentración del 2%, la diferencia entre ambos es que el Surfaplus 70% contiene isopropanol que actúa destruyendo la membrana celular, por reducción de su tensión superficial, y desnaturalizando las proteínas¹³. Su eficacia está basada en la presencia de agua, ya que así penetra mejor en las células y bacterias permitiendo el daño a la membrana y rápida desnaturalización de las proteínas, con la consiguiente interferencia con el metabolismo y lisis celular^(13,14). Su acción es rápida, incluso desde los 15 segundos, principalmente en concentraciones de 70% que permite su mejor penetración en el protoplasma bacteriano. Sus efectos biológicos de daño microbiano son mayormente breves, pero pueden permanecer por varias horas¹⁵, aunque la concentración del mismo en el desinfectante está por debajo del 70% esto puede ser usadas como preservantes y para potenciar la actividad de otros biocidas¹⁴, de forma general, el alcohol isopropílico es considerado más efectivo como bactericida¹³. Los compuestos de amonio cuaternario no son reconocidos como más efectivos que otros compuestos desinfectantes. Es relevante también mencionar que algunos bacilos no fermentadores como la *Pseudomona aeruginosa* ha mostrado tolerancia frente al uso de este tipo de desinfectantes, incluso se ha descubierto contaminación en envases conteniendo estos productos⁽¹⁶⁾. El tiempo de inicio de acción de estos desinfectantes se desconoce, pero es considerado rápido, desde 5 minutos o antes en compuestos con alcohol⁽¹⁷⁾.

La Tabla 4 muestra los resultados de las pruebas de uso del desinfectante Tristel jet gel activado 0,12%, el comportamiento del hisopado antes de la aplicación del desinfectante fue similar a los demás desinfectantes estudiados siendo el piso el de mayor concentración de microorganismos seguido de las superficies de mármol, luego las superficies de acero inoxidable y por último las paredes. El comportamiento después de la aplicación del desinfectante también fue similar alcanzándose mayor conteo en las superficies de los pisos con 17,6 ufc/30 cm² y el menor conteo se alcanzó en la superficie de acero inoxidable con 2 ufc/cm². Si comparamos la efectividad entre los desinfectantes NDP- Surfaplus 70% y Tristel jet gel activado 0,12% observamos que el Surfaplus tiene mejor actividad bactericida pues los aislamientos antes de la aplicación del desinfectante fueron mayores, sin embargo, después de la aplicación del mismo la reducción del número de microorganismos fue menor que con la aplicación del Tristel jet gel activado.

Todos los desinfectantes cumplieron el requisito establecido exceptuando el NDP surfaclean al 0,5%, para las superficies de mesetas de mármol y las paredes, no obstante, se puede utilizar este desinfectante en superficies previamente evaluadas donde se manifieste poco crecimiento microbiano y dándole un mayor tiempo de acción, estos desinfectantes no son corrosivos no dan color a las superficies sobre las cuales se aplican y son solubles en agua siendo estos desinfectantes muy buenos para el uso en la industria farmacéutica. Por lo que concluimos que todos pueden usarse en el ámbito farmacéutico para los procesos de limpieza y desinfección con las sugerencias realizadas para el desinfectante NDP-surfaclean 0,5%

Bibliografía

1. Luppens SB, Reij MW, van der Heijden RW, Rombouts FM, Abee T. Development of a standard test to assess the resistance of *Staphylococcus aureus* biofilm cells to disinfectants. *Appl Environ Microbiol*. 2002 Sep;68(9):4194-200. doi: 10.1128/aem.68.9.4194-4200.2002
2. Ronner AB, Wong ACL. Biofilm Development and Sanitizer Inactivation of *Listeria monocytogenes* and *Salmonella typhimurium* on Stainless Steel and Buna-n Rubber. *J Food Prot*. 1993;56(9):750-758. doi: 10.4315/0362-028X-56.9.750.
3. Fleitas, A. Compuestos sanitizantes y sus propiedades. Limpieza y sanitización en plantas de alimentos. 1994. Bogotá, Asociación Química Colombiana.
4. Marriot, N. Marriot, N. Principios de higiene alimentaria. Editorial Acribia S.A Zaragoza, España, 2003, pp 153-167.
5. Rodríguez C. Validación de desinfectantes usados en las áreas de producción de la industria farmacéutica en Bogotá. Universidad Javeriana, Facultad de Ciencias, Bogotá, 2002, 89
6. Medina Córdoba L, Valencia Mosquera K Ligia L. Evaluación de la eficacia de un desinfectante de alto nivel, a base de peróxido de hidrogeno, empleado en la esterilización de dispositivos e instrumentos hospitalarios. Pontificia universidad javeriana Facultad de ciencias Carrera de microbiología industrial 2008 disponible en:http://bibliomed.usac.edu.gt/sites/default/files/documentos/guia_vancouver_2016.pdf
7. United States Pharmacopeia 40, National Formulary 35. Test 1072 Antisépticos y desinfectantes, Rockville, Md., USA. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2017. (versión electrónica).
8. Martínez, J.E 2006 What is Disinfectant Validation? *Pharmaceutical Technology*. 2006; 30(6)
9. United States Pharmacopeial 40. National Formulary 35 Rockville, Md., USA. Convention, Inc. 2017. (versión electrónica). Test 1116. Control microbiológico y monitoreo de ambientes de procesamiento aséptico. Págs. 1571-1572
10. United States Pharmacopeial 40. National Formulary 35. Test 61. Limite microbiano Rockville, Md., USA. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2017. (versión electrónica). Págs.172-178
11. United States Pharmacopeial 40. National Formulary 35 Rockville, Md., USA. Convention, Inc. 2017. (versión electrónica). Test 1116. Control microbiológico y monitoreo de ambientes de procesamiento aséptico. Págs. 1571-1572
12. Davies, D. G., Parsek, M. R., Pearson, J. P., Iglewski, B. H., Costerton, J. W., y Greenberg, E. P. (1998) The involvement of cell-to-cell signals in the development of a bacterial biofilm, *Science* 280, 295-298.
13. Diomedi A, Chacón E, Delpiano L, Hervé B, Jemenao M.I, Medel M et al. Antisépticos y desinfectantes: apuntando al uso racional. Recomendaciones del Comité Consultivo de Infecciones Asociadas a la Atención de Salud, Sociedad Chilena de Infectología. *Rev. chil. infectol.* [Internet]. 2017; 34(2):156-174. Doi10.4067/S0716-10182017000200010.
14. McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev*. 1999 Jan;12(1):147-79. Erratum in: *Clin Microbiol Rev*. 2001 ;14(1):227.
15. Sánchez-Saldaña L, Sáenz Anduaga E. Antisépticos y desinfectantes *Dermatología Peruana* 2005; 15 (2): 82-103.
16. Da Silva M, Ning C, Ghanbar S, Zhanel G, Logsetty S, Liu S. Evidence that novel quaternary compound and its organic N-chloramine derivative do not select for resistant mutants of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Hosp Infect* 2015; 91 (1): 53-8.
17. Omidbakhsh N. Theoretical and experimental aspects of microbicidal activities of hard surface disinfectants: are their label claims based on testing under field conditions? *JAOAC Int* 2010; 93 (6): 1944-51.