



**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE GRADUADOS**

TRABAJO DE TITULACIÓN ESPECIAL  
PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE MAGISTER EN  
MICROBIOLOGÍA CON MENCIÓN INDUSTRIAL

TEMA

**“DETERMINACIÓN DE LA CALIDAD MICROBIOLÓGICA DEL AIRE  
EN EL ÁREA DE ENVASADO DE JARABES”**

AUTOR:  
Q. F. KATERINE ANGÉLICA CALDERÓN VALAREZO

TUTOR:  
DR. ÁNGEL ORTIZ

2016

GUAYAQUIL – ECUADOR



Presidencia  
de la República  
del Ecuador



Plan Nacional  
de Ciencia, Tecnología,  
Innovación y Saberes



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS

**TÍTULO Y SUBTÍTULO “Determinación de la calidad microbiológica del aire en el área de envasado de jarabes”**

AUTOR: Q.F. KATERINE ANGÉLICA CALDERÓN VALAREZO

TUTOR: Dr. ÁNGEL ORTIZ

REVISOR:

INSTITUCIÓN: Universidad de Guayaquil

FACULTAD: Ciencias Médicas

CARRERA: Maestría en Microbiología

FECHA DE PUBLICACIÓN:

N° DE PÁGS.:

ÁREAS TEMÁTICAS: Industrial

PALABRAS CLAVES: Calidad del aire, Clasificación de salas limpias, Contaminación

**RESUMEN:** El estudio realizado para determinar la calidad microbiológica del aire en el área de envasado de jarabes para uso oral con el fin de identificar las principales bacterias que se encuentran en el ambiente de producción de jarabes. Se tomaron muestras de tres sitios en las tres áreas de envasado de jarabes, tomando en cuenta el flujo del proceso y la salida del aire, el método usado fue de sedimentación con agar para recuento de aerobios y agar para recuento de hongos. Los principales microorganismos encontrados son el *Staphylococcus aureus* con un 72.1% y *Corynebacterium spp.* en un 27.9%, por lo general estos géneros son propios de la flora bacteriana del hombre. Los principales hongos hallados son *Aspergillus spp.* 60.5% y *Penicillium* 39.5%, géneros encontrados principalmente en el medio ambiente. La clasificación del área se encuentra dentro de los rangos establecidos para la clase D que es donde se envasan productos no estériles.

N° DE REGISTRO(en base de datos):

N° DE CLASIFICACIÓN:

DIRECCIÓN URL (tesis en la web):

ADJUNTO PDF

SI

NO

CONTACTO CON AUTOR: Dr. ÁNGEL ORTIZ

Teléfono:

E-mail:

CONTACTO EN LA INSTITUCIÓN

Nombre: SECRETARIA DE LA ESCUELA DE GRADUADOS


Teléfono: 2288086

E-mail: egraduadosug@hotmail.com

## CERTIFICACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de tutor del estudiante **Katerine Angélica Calderón Valarezo**, del Programa de Maestría/Especialidad **Microbiología Avanzada**, nombrado por el Decano de la Facultad de Ciencias Médicas CERTIFICO: que el estudio de caso del examen complejo titulado **“Determinación de la calidad microbiológica del aire en el área de envasado de jarabes”**, en opción al grado académico de Magíster en Microbiología con mención Industrial, cumple con los requisitos académicos, científicos y formales que establece el Reglamento aprobado para tal efecto.

Atentamente



---

Dr. Angel Ortiz

TUTOR

Dr. Angel Ortiz Aranda  
PATOLOGO CLINICO  
C.S.P. LIBERTAD DEL ECUADOR 1-8

Guayaquil, Octubre de 2016

## **DEDICATORIA**

Para mis padres, hermanas, sobrinos y en especial a mi hijo por su incondicional apoyo.

## **AGRADECIMIENTO**

A la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Guayaquil, a sus profesores por ayudarme a culminar con éxito mis estudios. A mi tutor por guiarme para la realización de mi tema de tesis. A mi familia por su apoyo incondicional, a mis amigos por cada uno de sus consejos y apoyo.

## **DECLARACIÓN EXPRESA**

“La responsabilidad del contenido de este trabajo de titulación especial, me corresponden exclusivamente; y el patrimonio intelectual de la misma a la UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL”

---

FIRMA

Q. F. Katerine Angélica Calderón Valarezo

## **Abreviaturas**

**ARCSA:** Agencia Nacional de Regulación y Control Sanitario

**BPM:** Buenas Prácticas de Manufactura

**HEPA:** High Efficiency Particulate Air

**ISO:** Organización internacional de normalización

**m<sup>3</sup>:** metro cúbico

**NOM:** Norma Oficial Mexicana

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**Pa:** Pascal

**RED PARF:** Red Panamericana para la Armonización de Reglamentación Farmacéutica

**TRS:** Technical Report Series, Serie de informes técnicos de la OMS

**UFC:** Unidad Formadora de Colonias

**u:** micras

## Tabla de Contenido

RESUMEN .....	1
Introducción .....	2
Delimitación del problema.....	3
Formulación del problema .....	4
Justificación .....	4
Objeto del estudio .....	5
Campo de investigación.....	5
Objetivo General.....	5
Objetivos Específicos.....	5
Novedad científica .....	5
Capítulo 1.....	6
Marco Teórico.....	6
1.1 Teorías Generales.....	6
1.2 Teorías Sustantivas .....	9
1.3 Referentes Empíricos .....	13
Capítulo 2.....	17
Marco metodológico .....	17
2.1 Metodología .....	17
2.2 Métodos.....	17
2.3 Hipótesis .....	18
2.4 Universo.....	18
Muestra .....	18
2.5 Cuadro de categorías, dimensiones, instrumentos y unidades de análisis para las investigaciones .....	19
2.6 Gestión de datos .....	19
2.7 Criterios éticos de la investigación .....	19
Capítulo 3.....	20
Resultados .....	20
3.1 Antecedentes de la unidad de análisis o población .....	20
3.2 Diagnostico o estudio de campo .....	20
Capítulo 4.....	22
Discusión .....	22
4.1 Contrastación empírica .....	22
4.2 Limitaciones.....	23



4.3 Líneas de investigación.....	24
4.4 Aspectos relevantes.....	24
Capítulo 5.....	25
Propuesta.....	25
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	28
Bibliografía .....	29
ANEXOS .....	31

## Índice de tablas

<b>Tabla N.1 Resultados obtenidos por sitio de muestreo, presencia de bacterias.....</b>	<b>32</b>
<b>Gráfico N.1 Bacterias presentes en el área de envasado .....</b>	<b>32</b>
<b>Tabla N.2 Resultados obtenidos por sitio de muestreo presencia de hongos .....</b>	<b>33</b>
<b>Gráfico N.2 Hongos presentes en el área de envasado .....</b>	<b>33</b>
<b>Tabla N.3 Tipos de microorganismos según el sitio de muestreo .....</b>	<b>34</b>
<b>Gráfico N.3 Porcentaje de microorganismos encontrados.....</b>	<b>34</b>
<b>Tabla N.4 Porcentaje total de microorganismos hallados.....</b>	<b>35</b>
<b>Gráfico N.4 Porcentaje de microorganismos encontrados en el área de envasado .....</b>	<b>35</b>
<b>Tabla N.5 Puntos de muestreo positivo para varios géneros de bacterias.....</b>	<b>36</b>
<b>Tabla N.6 Puntos de muestreo positivos para géneros de hongos .....</b>	<b>36</b>
<b>Gráfico N.5 Porcentaje de géneros encontrados en el área de envasado.....</b>	<b>36</b>

## RESUMEN

El estudio realizado para determinar la calidad microbiológica del aire en el área de envasado de jarabes para uso oral con el fin de identificar las principales bacterias que se encuentran en el ambiente de producción de jarabes. Se tomaron muestras de tres sitios en las tres áreas de envasado de jarabes, tomando en cuenta el flujo del proceso y la salida del aire, el método usado fue de sedimentación con agar para recuento de aerobios y agar para recuento de hongos. Los principales microorganismos encontrados son el *Staphylococcus aureus* con un 72.1% y *Corynebacterium spp.* en un 27.9%, por lo general estos géneros son propios de la flora bacteriana del hombre. Los principales hongos hallados son *Aspergillus spp.* 60.5% y *Penicillium* 39.5%, géneros encontrados principalmente en el medio ambiente. La clasificación del área se encuentra dentro de los rangos establecidos para la clase D que es donde se envasan productos no estériles.

**Palabras Clave:** Calidad del aire, Clasificación de salas limpias, Contaminación.

## **Introducción**

Los ambientes asépticos en la industria de fabricación de medicamentos se usan para preparar diferentes formas farmacéuticas sean estériles o no estériles, la implementación de adecuados controles para minimizar las potenciales fuentes de contagio como son el aire, las personas, polvo, equipos; ayudan a reducir los peligros de contaminación. Un factor importante que incide directamente es la calidad del aire que se encuentra en las zonas de preparación, estas se ven influenciadas por la cantidad de personal presente en las áreas, la frecuencia de cambio del aire interior y las presiones del mismo.

Los principales contaminantes que se pueden encontrar en el aire son bacterias, hongos y virus este último solo vive horas en el ambiente. Un adecuado control de la calidad del aire, disminuye los contaminantes que se pueda encontrar en un medicamento, ya que la presencia de microorganismos en el producto final provoca daños a la salud y alteran las propiedades físico-químicas de los mismos, el rechazo de los lotes elaborados lo que se traduce en pérdidas económicas y reducción de la eficiencia de la empresa.

Debido a esto los medicamentos se deben producir en condiciones asépticas muy estrictas ya que la calidad del aire en el área de envasado de un producto líquido para uso humano es fundamental al momento de evaluar los atributos del mismo, por consiguiente es esencial establecer luego de una adecuada limpieza una desinfección que garantice que los microorganismos presentes en el aire se mantengan dentro de los límites establecidos para las diferentes etapas de elaboración de un medicamento, para así garantizar un producto con altos estándares de calidad que no afecte al consumidor final.

**Delimitación del problema,** la calidad del aire que se encuentra en el área de envasado de jarabes para uso oral es un factor a considerar para garantizar la calidad del producto final, ya que los microorganismos que se localizan en el ambiente sólo pueden desarrollarse cuando encuentran un medio y las condiciones adecuadas para las mismas. La importancia de su estudio en la atmósfera es debido a la gran capacidad de dispersión ya que pueden transportarse a lugares muy diferentes de su hábitat, esto se debe a que se movilizan a través de las partículas que se encuentran en el aire. Los principales microorganismos aislados son las bacterias que forman esporas (género *Bacillus*) y las que no formadoras de esporas (género *Staphylococcus*) y los hongos (género *Aspergillus*). (Hugo and Russell's, 2011)

La contaminación del aire debido a la presencia de microorganismos se debe a factores ambientales físicos y biológicos debido a esto la cantidad de organismos viables dependen de las actividades que se realicen en el ambiente y la cantidad de polvo que se encuentre. La industria farmacéutica es un sector que para desarrollar sus procesos requiere de equipos y personal altamente entrenado, es por esto que se convierte en un área crítica debido a la maquinaria de trabajo y el personal en movimiento que generan condiciones para incrementar la cantidad de microorganismos en el ambiente a diferencia de áreas en donde no se realiza ninguna actividad de producción.

Esto causa que en el ambiente se encuentren bacterias y hongos que contaminan el producto, los controles ambientales facilitan un adecuado control de la calidad del aire en un ambiente de producción de medicamentos ya que incluyen parámetros como caudal de aire, patrones de flujo de aire, presiones diferenciales entre cuartos adyacentes, flujo de materiales, flujo de personal, temperatura y humedad relativa del ambiente y niveles del partículas en el aire. (Prince, 2008)

**Formulación del problema** es la calidad microbiológica del aire adecuada para realizar el envasado de jarabes en una fábrica de preparación de medicamentos para uso oral.

**Justificación** la principal razón de la industria farmacéutica es proporcionar medicamentos con calidad físico química, biológica y microbiológica lo que conlleva a mejorar la calidad de los productos y evitar posibles efectos nocivos que se puedan producir por el consumo de los mismos, debido a contaminaciones por microorganismos que se encuentran en el ambiente y se originan por malas o inadecuadas desinfecciones.

En el Ecuador es el estado el que controla todas las actividades relacionadas con la salud así como el funcionamiento de las entidades del sector. Mediante la ley orgánica de salud (Registro oficial No. 423) manda el cumplimiento del Artículo 131 que se refiere a las Buenas Prácticas de Manufactura para los fabricantes de medicamentos. Cuyo requisito fundamental para obtener el Registro sanitario es el certificado de Buenas prácticas de manufactura (Art. 6 literal c).

En nuestro país el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura es primordial ya que el registro oficial número 359 mediante acuerdo número 760 establece su cumplimiento para todos los fabricantes de medicamentos. ([www.controlsanitario.gob.ec](http://www.controlsanitario.gob.ec), 2010) Este registro se basa en la Serie Informe Técnico TRS N.- 823 anexo 1, informe 32 (Technical Report Series) de la Organización Mundial de la Salud a través de la Red PARF para Latinoamérica en donde se establece una guía para los controles y verificación de cumplimiento de los registros de cada una de las etapas de preparación de medicamentos desde el ingreso de materia prima, manufactura, envasado y etiquetado de las diferentes formas farmacéuticas incluyendo el almacenamiento del producto sean estos medicamentos estériles o no estériles así como también las diferentes formas farmacéuticas. (WHO, 2016)

**Objeto del estudio** Contaminación microbiológica del aire.

**Campo de investigación** Contaminación microbiológica del aire en el área de envasado de jarabes debido a la presencia de microorganismos como *Staphylococcus aureus* y *Aspergillus*.

**Objetivo General:**

Identificar la contaminación del aire por bacterias y hongos en el área de envasado de jarabes mediante cultivo y aislamiento en medios selectivos, para proponer un protocolo de prevención de contaminación ambiental.

**Objetivos Específicos:**

1. Identificar los agentes biológicos mediante cultivos selectivos.
2. Determinar la fuente de contaminación.
3. Definir una guía de prevención de contaminación del área de envasado de jarabes.

**Novedad científica** es una propuesta para la evaluación de la calidad microbiológica del aire en las áreas donde se envasan medicamentos para uso humano, ya que una de las principales fuentes de contaminación es el ambiente y el personal que se encuentra dentro de cada una de las etapas de elaboración de jarabes para uso oral, establecer un correcto muestreo y determinación de los tipos y cantidades de bacterias presentes para ayudar a reducir los riesgos de contaminaciones que se pueden producir en las diferentes áreas de envasado de las formas farmacéuticas que son de uso oral.

## Capítulo 1

### Marco Teórico

**1.1 Teorías Generales:** La elaboración de medicamentos en el país se encuentra regulada por la Agencia Nacional de Regulación y Control Sanitario (ARCSA) en base a la implementación de la norma de Buenas Prácticas de Manufactura que proporciona las directrices para asegurar la calidad y eficacia de los medicamentos que se comercializan dentro del territorio ecuatoriano, en la misma se especifican los lineamientos para la elaboración de las diferentes formas farmacéuticas y sus controles, pruebas de estabilidad y trazabilidad de las mismas. Se establece las bases para el adecuado funcionamiento de las industrias dedicadas a la elaboración de medicamentos. (OMS, 1992)

Los jarabes son soluciones viscosas con altas concentraciones de azúcar en el cual se disuelve el o los principios activos, además contienen preservantes para evitar contaminaciones que pueden afectar las propiedades químicas del producto. Por su alto contenido de agua son medicamentos que se contaminan fácilmente, ya que cualquier microorganismo que se encuentra en el ambiente puede depositarse en los envases y generar contaminación de los lotes producidos, de ahí la importancia de tener un control de todas las etapas del proceso, para lo cual se realizan validaciones de limpieza y procesos para asegurar que los medicamentos se fabrican en ambientes asépticos. ( Farmacopea de los Estados Unidos, 2016)

La elaboración de medicinas se realiza actualmente por medio de dos métodos el procesamiento aséptico y el proceso aséptico que reduce la presencia de microorganismos debido a en el primero no hay intervención humana durante la fabricación, el proceso aséptico se refiere a la eliminación de contaminantes microbianos durante el proceso, es decir con el procesamiento aséptico tenemos productos estériles, en cambio el proceso aséptico describe la fabricación en ambientes controlados para reducir al mínimo el riesgo de



contaminación. La presencia de operadores humanos aumenta la probabilidad de proliferación de microorganismos, por lo tanto los controles implementados deben ser capaces de demostrar que la carga microbiana representa un riesgo mínimo. (Farmacopea de los Estados Unidos, 2016)

Los microorganismos pueden alojarse en varios ambientes como el agua, zonas húmedas, productos estériles, superficies de equipos, ropa, alimentos, polvo fino y núcleo de gotitas generados al toser o estornudar, aquí se encuentran bacterias con un diámetro menor de diez micras que pueden permanecer en el aire por varias horas y que pueden ser inhaladas de la misma forma que un polvo fino. En el aire se pueden encontrar en suspensión una serie de microorganismos pero no todos son característicos de una región o sector, es así que los podemos encontrar en industrias farmacéuticas, veterinarias, alimentos, insumos médicos, hospitales, laboratorios, quirófanos, oficinas, casa, etc.

Los microorganismos no solo están presentes en los ambientes de preparación de medicamentos sino también en zonas de preparación de alimentos, en los diversos ambientes hospitalarios en donde se han encontrado bacterias Gram positivas coagulasa negativo como el *Staphylococcus auricularis* en un 40% y *Pseudomona aeruginosa* presente en un 10% y *Enterococcus faecalis* también en un 10%. (Bonilla, A.J., Perez, J., 2008)

Los principales contaminantes de los ambientes en donde se preparan los medicamentos son las bacterias, hongos, polvo, los operarios humanos; estos son transportados por los flujos de aire que se encuentran en las diferentes áreas del proceso, lo que causa que los microorganismos sean transportados a varios lugares de los sitios de elaboración, por este motivo los contaminantes microbiológicos están presentes en diferentes partes del proceso. Las zonas limpias son aquellas en las que se producen medicamentos bajo condiciones higiénicas estrictas, con bajos niveles de partículas viables.

En la industria farmacéutica uno de los principales factores que inciden directamente en la calidad del producto es el sistema de ventilación, el cual debe ser diseñado teniendo en cuenta la protección del producto, el o los operarios y el medio ambiente, todo esto tiene relación con las presiones de aire en cada parte del proceso, lo que influye en las propiedades microbiológicas del aire, manteniendo las temperaturas y condiciones ambientales óptimas, lo que ayuda a reducir la contaminación cruzada debido al transporte de microorganismos por los sistemas de ventilación o por los principios activos que se fabrican en las diferentes áreas.

La norma ISO 14644-1:2015 proporciona las especificaciones de las clases de limpieza del aire en términos del número de partículas expresados como una concentración en volumen de aire. También establece el método estándar para determinar las clases de limpieza, incluyendo la selección de los lugares de muestreo. El control de la contaminación puede ser beneficioso para la protección de la integridad del producto o proceso en aplicaciones en industrias como la aeroespacial, microelectrónica, productos farmacéuticos, dispositivos médicos. Establecido el número de partículas presentes en cada área se implementan los controles microbiológicos del aire para mantener la presencia de microorganismos dentro de los parámetros establecidos. (ISO, 2015)

La norma ISO 14644-1:2015 nos indica las clases de limpieza del aire con respecto a partículas totales, es decir partículas que pueden ser una potencial fuente de contaminación:

**Tabla N.1 Clasificación de Salas en base al tamaño de partículas**

Clase ISO	Partículas $\geq 0,5$ micras/m <sup>3</sup>
ISO 5	3520
ISO 6	35200
ISO 7	352000
ISO 8	3520000

Adaptado ISO14644-1:2015

El envasado de jarabes debe de realizarse en una sala limpia, debido a que el producto no tiene esterilización final y la carga microbiana es la sumatoria de todas las etapas que involucra la preparación del jarabe para uso oral; en una operación de envasado debe de minimizarse la contaminación, antes de iniciar la elaboración de un medicamento se debe asegurar que la maquinaria, documentación y personal se encuentre apto para empezar el proceso, y así reducir al mínimo la contaminación especialmente la que es causada por el aire, debido a la presencia de partículas que pueden contener organismos microbiológicamente viables.

**1.2 Teorías Sustantivas:** Las principales fuentes de contaminación en el área de envasado de un jarabe para uso oral son los materiales que están en contacto directo con el producto, el flujo del producto e insumos, envase primario, el proceso, el aire y principalmente el personal que se encuentra en las diferentes etapas del proceso, ya que en los controles ambientales realizados en áreas donde hay operarios es de esperar contajes diferentes de cero colonias. (Farmacopea de los Estados Unidos USP 39, 2016)

En el informe técnico de la Organización Mundial de la Salud No. 823 da la clasificación de las áreas limpias para la preparación de productos estériles, según las características exigidas del aire, son cuatro grados de clasificación y en cada uno de ellos hay

especificaciones de flujos de aire presiones, temperatura y humedad y la vestimenta que se debe usar dependiendo del proceso:

**Tabla N.2 Relación entre la cantidad de partículas y microorganismos según el grado de limpieza**

Grado	Máximo número de partículas permitidas por m <sup>3</sup>		Máximo número de microorganismos viables permitidos por m <sup>3</sup>
	0,5-5 micras	> 5 micras	
<b>A</b>	3500	Ninguna	Menos de 1
<b>B</b>	3500	Ninguna	5
<b>C</b>	350000	2000	100
<b>D</b>	3500000	20000	500

Adaptado de la USP 39

Un parámetro que tiene prioridad en la clase de limpieza del aire es el control de la presión estática en la sala, en un ambiente limpio la diferencia de presión con el exterior y entre salas limpias debe oscilar entre 10 Pa y 15 Pa. La normativa NOM-059-SSA1-2013, indica las presiones de aire que deben existir según el tipo de producto a envasar, en la clase D (ISO Clase 8) es dónde se preparan y envasan las formas farmacéuticas no estériles, la cantidad de partículas estáticas del tamaño de 0,5 micras debe ser de 3520000, el monitoreo de las áreas debe ser cada 6 meses, las partículas viables se monitorean mensualmente la presión diferencial debe ser mayor a 5 Pa, con presión negativa en lugares donde se generan polvos con respecto a los cuartos adyacentes y presión positiva con respecto a lugares donde no se generan polvos, con temperaturas entre 18 y 25°C.

Una medida preventiva para reducir la generación de partículas viables en esta zona de envasado es que el personal que se encuentra en el área use un uniforme limpio, cada vez que se realice una etapa de elaboración del producto, además el cabello y vello facial debe ser cubierto con mascarillas, no se permite el uso de joyas, maquillaje, comer o beber dentro de las áreas de fabricación de medicamentos. (<http://www.cofepris.gob.mx>, 2016)

Implementar monitoreo de los ambientes controlados es indispensable debido a que la presencia de partículas del tamaño de 10 a 20 micras son las que se asocian al transporte de los microorganismos. Este monitoreo debe incluir equipos, superficies, materiales y principalmente el aire dentro de las zonas de envasado de jarabes para uso oral. Por lo general se realiza con el personal ejecutando sus actividades diarias, para demostrar que se está operando en un ambiente con un adecuado control. No es necesario identificar ni cuantificar los contaminantes microbiológicos ya que el muestreo del área es la principal limitante.

La industria farmacéutica cumple elevados estándares de calidad por medio de la implementación de la normativa de buenas prácticas de manufactura, el diseño del sistema de ventilación es uno de los principales elementos de entrada para la puesta en funcionamiento de las áreas para la preparación de medicamentos, esto se logra con el uso de filtros HEPA (High Efficiency Particulate Air) que son membranas de alta eficiencia que se colocan en los sistemas de ventilación para reducir el ingreso de partículas viables, en la cual las áreas controladas son aquellas en las que se miden temperatura, humedad y presión, y el área limpia en donde además se mide el tamaño de partícula.

Cuando el filtro HEPA se coloca en una parte de la entrada del flujo de aire se obtiene un ingreso de ventilación no unidireccional es decir turbulento, ya que el ingreso de las partículas introducidas se diluyen con el aire en el cuarto y se eliminan con el retorno del mismo. El flujo unidireccional se obtiene en cabinas de flujo laminar donde los filtros se colocan el todo el ingreso de aire logrando flujos horizontales o verticales dependiendo de la posición del mismo. Los flujos turbulentos pueden generar contaminación en los cuartos adyacentes ya que las partículas se mueven en diferentes posiciones.

En las prácticas de limpieza y desinfección se evalúa su efectividad por medio del monitoreo ambiental, cuando en una muestra no existe el crecimiento de microorganismos no quiere decir que el área de encuentra libre de biocarga, ya que muestra específicamente que en ese punto de muestreo no existe contaminación, por tal motivo no se debe asumir que toda el área está libre de contaminantes microbiológicos. ( Farmacopea de los Estados Unidos USP 39, 2016)

La cantidad de microorganismos presentes en una sala limpia o sala blanca depende de la clasificación del área, es así que tenemos valores referenciales cuando se realizan muestreos con el método de impacto es decir un equipo aspira un volumen de aire determinado o el muestreo por sedimentación que consiste en una placa Petri con un medio de cultivo solidificado que se expone al ambiente. Los valores son los siguientes:

**Tabla N.3 Número máximo de microorganismos según la clasificación del área**

Grado	Muestra de aire UFC/m <sup>3</sup>	Placa de sedimentación UFC/4 horas
A	< 1	< 1
B	10	5
C	100	50
D	200	100

Para realizar el análisis microbiológico del aire no hay un método ideal, hay que tener en consideración qué es lo que se quiere investigar, para esto existen dos métodos el de gravedad e impacto. El método que nos permite identificar los microorganismos en el medio de cultivo es el método de gravedad, muy utilizado en nuestros días. Este método es recomendado en zonas que no presentan turbulencias ya que permite conocer los

microorganismos que se encuentran en el aire debido a las diferentes tomas de muestras de la sala limpia.

En el método de impacto sobre superficies de medios de cultivo, para lo que usan equipos que generan una fuerza centrífuga que separan los microorganismos de manera radial. Este método es ampliamente utilizado en la industria farmacéutica, debido a que es un equipo portátil, liviano, compacto y tiene la ventaja de que se acopla a diversos tamaños de placas y parte de las piezas son autoclavables lo que ayuda a reducir la contaminación cruzada que puede existir debido a los diferentes puntos de muestreo.

La frecuencia de los controles depende del tipo de clasificación del área, como por ejemplo áreas de preparación de productos estériles se controlan cada turno operativo. Las zonas destinadas a la manufactura y envasado de productos líquidos, semisólidos para uso oral o tópico se muestrean una vez por semana. Los sitios de muestreo deben ser definidos de acuerdo a un análisis de riesgo de cada proceso para determinar la calidad del aire que se encuentra en cada área donde se realizan los procesos de elaboración de medicamentos.

**1.3 Referentes Empíricos:** En el estudio realizado por Beatriz Caorsi P., Andrea Sakurada Z., M. Teresa Ulloa F., Marcela Pezzani V. y Paz Latorre O. para determinar la calidad microbiológica del aire de una unidad de preparados farmacéuticos estériles, se monitoreo ocho puntos representativos de la unidad, diariamente para lo cual se estudio 839 muestras, los cuales 56,5% fueron positivas, de éstas sólo el 3,5% estuvieron fuera del rango permitido. Se evidencio que los principales contaminantes son *Staphylococcus* coagulasa negativa, *Micrococcus* spp y *Corynebacterium* spp microorganismos que se encuentran principalmente en la piel y el *Bacillus* spp que está presente en el aire. Las muestras fueron tomadas mediante el impacto en placa, se muestreo el

área de flujo laminar en donde no hubo crecimiento, a diferencia de las muestras tomadas en otros puntos donde el valor evidenciado fue superior a los límites. (Caorsi, B., Sakurada, A., Ulloa, M. T., Pezzani, M., & Latorre, P., 2011)

Como los microorganismos son transportados por el aire se encontró en el estudio realizado por Andrés Vélez-Pereira y Yiniva Camargo C. que en las unidades de cuidado intensivo del Hospital Universitario “Fernando Troconis” Colombia hay presencia de bacterias del género *Staphylococcus spp.* en un porcentaje de 71,5% en relación con las *Pseudomonas spp.* con un porcentaje de 64,6%, las muestras del aire se tomaron por triplicado en dos estaciones de monitoreo del área de cuidados intensivos de adultos, pediátrica y neonatal. Los valores más altos de bacterias se obtuvieron del área de adultos. (Vélez-Pereira, A., Camargo, Y., 2014)

En el estudio de Bioaerosoles y evaluación de la calidad del aire en dos centros hospitalarios ubicados en Guanajuato, México, realizado por Guzmán de Peña Dora, se evidenció que en los dos centros hay presencia de *Bacillus* en un 17%, *Escherichia* 17%, *Enterobacter* 17%, además de *Corynebacterium* 9%, *Proteus*, *Kocuria*, *Rahnella*, *Pseudomonas* y *Kluyvera* con un 8% cada una, en el hospital uno y en el hospital dos se encontró *Bacillus* 14%, *Neisseria* 14% , también hay géneros de *Kocuria*, *Micrococcus*, *Escherichia*, *Klebsiellas*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Enterobacter* cada una con un porcentaje de 5% entre otras. Los principales géneros de hongos presentes en el hospital uno fueron *Fusarium* 56%, *Penicillium* 11%, *Microsporium* 11%, en el hospital dos se encontró *Fusarium* 21%, *Penicillium* 17% y *Pythium* 9%, entre los más representativos. El muestreo del aire se lo realizó por medio del método de impactación. (Guzmán de Peña, 2014)

En la evaluación de la carga microbiológica ambiental en áreas destinadas a producción y control de vacunas realizada por Alejandro Javier Bottale, Laura Marisa



Riera, León Rabinovitch encontraron en el área de producción de vacunas la presencia de *Staphylococcus spp* (49,5%), *Micrococcus spp* (23%), *Bacillus spp* y géneros relacionados con un 8,1%, se uso el método de muestreo de sedimentación e impacto, se estudio cada área clasificada en la producción de vacunas. (Bottale, A., Riera, L., Rabinovitch, L., 2015)

En la caracterización y determinación de la termorresistencia de contaminantes microbianos en una planta de fabricación de parenterales realizado por Yaidelys Iglesias-Torrens, Laidy I. Ortiz-Rodríguez y Marcia Rojas-Badía encontraron 11 géneros en el que el *Deinococcus* (30%) y *Corynebacterium* (25%) fueron los predominantes, el muestreo se realizó a las zonas de producción de parenterales, se uso el método de impactación y sedimentación para evaluar la calidad del aire. (Iglesias-Torrens, Y., Ortíz-Rodríguez, L., Rojas-Badía, M., 2015)

Hay estudios que demuestran que existen diversos tipos de bacterias en la industria de alimentos, que también tienen que cumplir estrictos controles para su funcionamiento, en el trabajo realizado por Matilde Anaya et al. a la aerobiota en un depósito de alimentos encontró que los géneros de mayor frecuencia son *Trichoderma* con 58,3% *Aspergillus* con 41,7% *Neurospora* con 33,3% y el *Penicillium* con un 8,25%. Los muestreos se realizaron con el método de sedimentación pasiva y el resultado se expreso en unidades formadoras de colonias por metro cúbico. (Anaya, M., Borrego, S., Cobo, H., Valdés, O., Molina, A., 2013)

En un estudio realizado por Carlos A. Méndez-Puentes, Juan G. Camacho-Suárez y Sonia Echeverry-Hernández para identificación de bacterias y hongos en el aire de Neiva, Colombia encontró que el género *Aspergillus* está en un 37%, el *Aureobasidium* con un 18,2% se emplearon dos métodos de muestreo sedimentación en placa y el método de impacto, las muestras se tomaron en diversos puntos entre la época de sequia y la época de

lluvia. Con el método de impacto se observó un mayor crecimiento de microorganismos en comparación con el otro método. (Méndez, C., Camacho, J., Echeverry, S., 2013)

El estudio realizado por Cardozo Becerra R. y Araque Muñoz L. a la caracterización de bioaerosoles en tres edificaciones administrativas de Bogotá evidenció que hay una prevalencia del género *Aspergillus sp* con un 77,2% para el edificio uno, 91% para el dos y un 100% para el tres, el género *Penicillium sp* con un 60,8% para el edificio uno, 87,95 para el edificio dos y 94,75 para el edificio tres. El método de muestreo usado fue el de impacto usando placas con agar para el crecimiento de microorganismos. (Cardozo, R., Araque, L., 2012-2013)

## Capítulo 2

### Marco metodológico

**2.1 Metodología:** la metodología usada para el presente trabajo de investigación es el enfoque cuantitativo que usa la recolección de datos para probar la hipótesis con base en la recolección numérica y el análisis estadístico para establecer patrones de comportamiento y probar teorías.

**2.2 Métodos:** cuantificación de aerobios mesófilos en el aire de envasado de jarabes.

Para realizar el muestreo del aire se usará el método de sedimentación en placa, las cajas Petri se ubicarán en diferentes lugares del área de envasado de jarabes, el agar usado será Triptyc Soy agar para el recuento de aerobios y Saboraud Dextrosa con cloranfenicol para el recuento de hongos y levaduras, las placas se colocaron abiertas durante cuatro horas después de realizar la limpieza y desinfección, el agar Triptyc Soy se incubó a 35°C por 24 a 48 horas, el agar Saboraud Dextrosa se incubó a temperatura de 20 a 25°C durante 5 días.

Antes de realizar el hisopado en las placas de medios diferenciales se realiza una tinción para caracterizar al microorganismo como Gram positivo o negativo. Para la determinación de *Staphylococcus aureus* se seleccionan cinco colonias representativas de las placas con crecimiento, si hay menos de cinco se toman todas las colonias, se hisopan en agar Manitol salado, se incubó a 35°C por 18 a 72 horas. Realizar tinción de Gram y se observan cocos positivos, se realiza la prueba de catalasa, la cual da positiva si en las muestras existe la presencia de *Staphylococcus aureus*.

Para la determinación de hongos se verifican las placas de agar Saboraud Dextrosa en la cual se evidencia la presencia por medio de su morfología, las colonias de *Aspergillus niger* presentan coloración negra o incolora, granular. Las colonias con surcos radiales corresponden al género de *Aspergillus flavus* con coloración verde ó amarillo. Las

colonias de *Penicillium* son de crecimiento rápido, filamentosas y vellosas, lanosas o de textura algodonosa. Son inicialmente blancas y luego se convierten en verde azuladas, gris verdosas, gris oliva, amarillentas o rosadas con el tiempo. El reverso de la colonia es pálido o amarillento.

*Penicillium marneffeii* produce colonias filamentosas, lisas, con surcos radiales a 25°C. Estas colonias son azuladas - gris - verdosas en el centro y blancas en la periferia. Un pigmento soluble rojo, rápidamente difusible al medio, observado desde el reverso es muy típico. A 37°C, las colonias de *Penicillium marneffeii* son cremosas a levemente rosadas.

Ver anexo de área de envasado de jarabes puntos de muestreo.

Para la determinación del caudal de aire se verificarán los registros de las presiones de aire y se realizará una encuesta para verificar la limpieza y desinfección de las centrales de aire. Ver encuesta en Anexos.

**2.3 Hipótesis:** la contaminación de bacterias y hongos en el área de envasado de jarabes es alta por la presencia de *Aspergillus* y *Staphylococcus aureus*.

**2.4 Universo** área de envasado de jarabes para uso oral

**Muestra:** puntos críticos de muestreo del ambiente.

**Criterios de Inclusión:** Área de envasado de jarabes para uso oral.

**Criterios de Exclusión:** Áreas en donde no se envasen jarabes de uso oral.

**Variable Independiente:** Sitios de muestreo del aire

**Variable dependiente:** Presencia de microorganismos

## 2.5 Cuadro de categorías, dimensiones, instrumentos y unidades de análisis para las investigaciones

Categorías (factores)	Dimensiones(Causas)	Instrumento	Unidades de análisis
Factores ambientales	Flujo de aire	Recuento de microorganismos	UFC
Factores biológicos	Bacterias		
	Hongos		
Factores físicos	Caudal de aire	Manómetros	Pascal

**2.6 Gestión de datos** las muestras del aire se tomarán después de realizar la desinfección del área de envasado de jarabes, las placas se colocarán en los puntos definidos para el muestreo tomando en consideración el flujo del personal y las entradas de aire. Las placas se colocaran en las tres áreas de envasado de jarabes, en tres puntos del ambiente por un periodo de cuatro horas. El resultado obtenido en las mismas se reportaran en el registro correspondiente para cada área y punto muestreado. Los resultados se procesan usando una hoja de cálculo de Excel.

**2.7 Criterios éticos de la investigación** los resultados, conclusiones y recomendaciones obtenidos en la presente investigación son confidenciales, no se usarán para ningún tipo de publicación.

## Capítulo 3

### Resultados

**3.1 Antecedentes de la unidad de análisis o población** el área de envasado de jarabes en un área que fue rediseñada para mejorar el flujo del proceso y el personal, cada muestra que se recolectó fue por 4 horas, todas las placas fueron preparadas en una cabina de flujo laminar usando ropa estéril y guantes, el muestreo de las áreas de envasado de jarabes fue realizado sin el personal en el área, luego de haber realizado la limpieza, sanitización de los equipos y el ambiente, para lo cual se rocía toda el área y las superficies de los equipos con una solución desinfectante (Virkon 0,5% o alcohol al 70%). La apertura de las placas en el área de envasado se la realiza tomando todas las precauciones para evitar que se contaminen por mala manipulación.

#### **3.2 Diagnostico o estudio de campo:**

Se observa los resultados obtenidos en los sitios de muestreo para la cuantificación del número de bacterias presentes en el área de envasado, la línea uno presenta un conteo menor a 1 UFC en todos los sitios de muestreo, en la línea dos el número máximo de bacterias es de 14 UFC para el sitio tres, en la línea tres el valor máximo fue de 11 UFC para la posición tres. Se evidencia que los resultados se mantienen dentro de los rangos establecidos. (Ver tabla y gráfico 1 en Anexos)

En los resultados obtenidos en las placas de hongos, se evidencia que hay un número mayor en relación a la presencia de bacterias, en el sitio uno de la línea dos se observa un incremento en el conteo con un valor que se encuentra fuera de los rangos establecidos. En la línea uno el valor máximo fue de 11 UFC para hongos, en la línea tres hay 9 UFC en el sitio de muestreo uno. (Ver tabla y gráfico 2 en Anexos)

De las placas con crecimiento se aislaron varios tipos de microorganismos como cocos positivos, bacilos positivos, hongos y mohos no se encontraron en las muestras analizadas presencia de bacilos negativo. (Ver tabla y gráfico 3 en Anexos)

Las primeras bacterias encontradas en el área de envasado son cocos positivos con un 21%, bacilos positivos un 7%, hongos en un 44% y mohos un 28%, no se evidencio la presencia de bacilos negativos en los sitios ensayados. (Ver tabla y gráfico 4 en Anexos)

Los principales géneros hallados en el área de envasado fue *S. aureus* 15% y *Corynebacterium spp* con un 6%, bacterias que se encuentran principalmente en la flora normal del hombre. Los géneros de hongos que se encontraron fueron el *Aspergillus* en un 48% y *Penicillium* 31%, que se encuentran principalmente en el ambiente. No hubo ninguna muestra que presento el género *Pseudomona spp.* u otro género de bacterias Gram negativas. (Ver tabla 5 y 6 y gráfico 5 en Anexos)

## Capítulo 4

### Discusión

**4.1 Contrastación empírica:** De la investigación realizada se evidencia que las zonas donde se envasan productos para uso oral la calidad del ambiente se mantiene dentro de la zona D de clasificación de las áreas limpias, con datos menores de 100 unidades formadoras de colonias. De las placas con crecimiento se encontraron bacterias y hongos, los principales géneros encontrados fueron cocos positivos en un 72%, bacilos positivos en un 27,9%, en los puntos muestreados no hubo presencia de bacterias Gram negativas, en las placas para la determinación de hongos los principales géneros hallados son *Aspergillus* 60,5% y *Penicillum* 39,5%.

Entre los géneros encontrados están *Staphylococcus aureus* con un 14,8%, este microorganismo se encuentra especialmente en la piel y mucosas de los humanos, lo que confirma que la principal fuente de contaminación son los seres humanos, lo que se relaciona con los datos encontrados en los estudios realizados en el área de producción de vacunas o en el área de producción de preparaciones farmacéuticas estériles, donde el *Staphylococcus* estuvo presente en un porcentaje mayor en las zonas donde se realizó el estudio.

También se encontraron otros géneros como el *Corynebacterium* otro microorganismo que se encuentra en la piel, y que puede ser fuente de contaminación si no se toman medidas preventivas para mantener los valores en los rangos mínimos y minimizar la presencia de microorganismos especialmente los que son de origen humano y que por lo tanto estarán presentes en cualquier actividad que involucre la participación de operarios en cualquier industria donde los productos que se elaboran son para consumo humano, especialmente los medicamentos.

Otro de los microorganismos encontrados fue el *Aspergillus* y *Penicillum* que se encuentran principalmente en el ambiente, géneros encontrados en bioaerosoles de



edificaciones en el aire en las ciudades, en los depósitos de alimentos, lo que confirma que son transportados por el ambiente, se pueden mantener en pequeñas partículas de polvo que son llevadas por las corrientes de aire y encontrarse en diversos lugares muy diferentes de su hábitat natural.

En las muestras ensayadas no se encontró presencia de otros géneros, esto no quiere decir que no existan en el ambiente, solo no se evidenciaron en las muestras analizadas pero pueden estar presentes en otros sitios o puntos de muestreo ya que solo fueron tres zonas muestreadas y de las colonias presentes en las placas Petri sólo se tomaron cinco colonias representativas para realizar la caracterización de las mismas.

**4.2 Limitaciones:** al realizar el estudio la principal limitación del mismo es que las áreas a muestrear debían de estar limpias y desinfectadas y sin personal presente ya que se estaba caracterizando la calidad del ambiente previo al proceso de envasado de jarabes para uso oral. El área debía estar por cuatro horas sin ninguna actividad y en condiciones operativas para realizar el muestreo con todo el equipo y condiciones de trabajo adecuadas para iniciar el proceso pero sin la presencia de operarios.

Otra limitante fue la colocación de las placas y el muestreo del flujo de aire dentro de cada zona de envasado ya que no se contaba con una base para colocar las placas a la salida de los ductos de aire, es por esto que se la coloco lo más cerca posible de la salida del aire y se verifico que el flujo de salida de la central de aire pase por la superficie de la placa.

Todos los microorganismos encontrados se relacionan con los reportados en otros estudios realizados en zonas de preparación de vacunas o en preparación de productos farmacéuticos estériles, en depósitos de alimentos, en centros hospitalarios o en edificaciones en ciudades, en donde el ambiente es uno de los principales mecanismos de transporte de las bacterias y hongos.

**4.3 Líneas de investigación:** continuar el estudio para establecer la calidad microbiológica en otras áreas de producción, y la relación que puede existir con los encontrados en la zona de envasado de productos estériles, así como también estudiar la calidad del aire con el personal realizando sus actividades diarias y el aporte de esta actividad a la cantidad de microorganismos que se pueden generar en el ambiente, también se puede utilizar el método de muestreo de impactación para la toma de muestras en áreas en actividad.

**4.4 Aspectos relevantes** en el estudio realizado en el área de preparación de productos farmacéuticos estériles se encontró la presencia de *Bacillus spp*, así mismo se hallaron *Micrococcus* y *Bacillus* en el área de producción de vacunas; en el área de preparación de parenterales se evidencio *Deinococcus*, en el aire de las áreas de cuidados intensivos hay *Pseudomonas spp*, *Bacillus*, *Escherichia*, *Enterobacter* en el realizado al área de envasado de jarabes para uso oral no se obtuvo la presencia de ninguno de estos géneros, debido a que el muestreo fue una parte representativa de toda el área de envasado y en condiciones previas a realizar el proceso de envasado de productos para uso oral.

## Capítulo 5

### Propuesta

El título de la propuesta del tema de investigación es una guía para la prevención de la contaminación ambiental en el área de envasado de jarabes.

La industria farmacéutica es un sector con regulaciones muy estrictas, lo que se traduce en personal altamente calificado, maquinaria adecuada y ambientes de producción controlados para la elaboración de medicamentos estériles y no estériles. Una de las principales fuentes de contaminación es el ambiente en el que se desarrollan los procesos productivos ya sean de medicamentos, alimentos, cosméticos, veterinaria, insumos médicos, hospitales, etc.

En el ambiente se pueden transportar microorganismos capaces de producir contaminación si encuentran las condiciones necesarias para su desarrollo, que pueden afectar a un producto o un ser humano. El polvo es una de las principales fuentes en donde se pueden depositar microorganismos viables ya que estudios realizados en hospitales, en unidades de preparación de productos farmacéuticos estériles, en las áreas de producción de vacunas, en los ambientes de las ciudades y edificios, en la industria de alimentos hay evidencia de microorganismos transportados por el aire. Dentro de los principales géneros reportados están: *Corynebacterium spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Escherichia*, *Enterobacter*. Los principales hongos hallados son: *Penicillium*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Microsporum*.

Como antecedente interno podemos evidenciar que los géneros que se hallaron en el estudio de la calidad del aire en el área de envasados de jarabes para uso oral fueron el *Staphylococcus aureus* (15%), *Corynebacterium spp* (6%) como los principales microorganismos aerobios. En cuanto a los hongos encontrados son los del género *Aspergillus* (48%) y *Penicillium* (31%), no se evidenció la presencia de bacilos negativos, lo

que se relaciona con los estudios anteriores en donde reportan los mismos géneros de microorganismos.

El objetivo general de la propuesta es establecer una guía para la prevención de la contaminación ambiental en el área de envasado de jarabes.

Los objetivos específicos son implementar protocolos de limpieza y desinfección del área de envasado de jarabes.

Validar los procesos de limpieza

Capacitación del personal involucrado en los procesos productivos.

Actividades a realizar:

Establecer un protocolo para la correcta limpieza y desinfección de los equipos e implementos que se utilizan en la fabricación de medicamentos.

Establecer un procedimiento para la adecuada limpieza y desinfección de las áreas donde se preparan medicamentos.

Determinar un adecuado control de la limpieza y desinfección de las centrales de aire.

Establecer protocolos de higiene y limpieza para el personal que labora en las áreas productivas.

Verificar la presión que existe en el área, la cual no debe ser menor a 5 Pa.

Establecer el protocolo de Validación de limpieza del área de envasado de jarabes, en donde se incluya el periodo de vigencia de la desinfección de equipos y ambientes.

Verificar la eficiencia de los filtros de aire.

Implementar un adecuado acceso del personal a las áreas productivas.

Evaluar periódicamente al proveedor externo encargado del mantenimiento de la central de aire para verificar el correcto funcionamiento de la misma.

Los resultados que se espera obtener con estas actividades son:

Evaluar mensualmente la limpieza y desinfección de las áreas de envasado de jarabes para reducir al mínimo las bacterias que se encuentran en el ambiente.

Mejoramiento del flujo del proceso

Disminución de los lotes que pueden ser contaminados por microorganismos presentes en el ambiente.

Reducción de costos por rechazo de productos.

Establecer un protocolo validado de limpieza y desinfección de los equipos y áreas productivas.

Establecer un adecuado control del personal dentro del área de envasado de jarabes debido a que los microorganismos presentes provienen principalmente de los operarios.

El entrenamiento y capacitación son aspectos importantes para el control de la contaminación microbiológica dentro de los ambientes de preparación de medicamentos.

Establecer el control del cambio de los filtros de aire para garantizar que mantengan su eficiencia para prevenir el ingreso de contaminantes que se encuentran en el ambiente externo.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El método de muestreo usado es el de sedimentación en placa, debido a que es fácil y muy utilizado en la actualidad, la desventaja es el tiempo que tiene que estar expuesta la placa para tener resultados representativos de la calidad microbiológica del ambiente.

Las zonas de envasado de jarabes para uso oral se encuentran dentro de los rangos permitidos para la clase D, en donde se envasan o preparan productos no estériles.

Las principales bacterias encontradas son *Staphylococcus* y *Corynebacterium* que son microorganismos habituales de la flora bacteriana de los seres humanos.

Los principales hongos hallados son los que se encuentran generalmente en el ambiente ya sea en los hogares, oficinas, escuelas, industrias de alimentos, medicamentos, hospitales, etc.

Las recomendaciones del estudio son:

Establecer controles periódicos para determinar que los resultados obtenidos se mantienen dentro de los límites establecidos. Determinar el tipo de presión que hay en las líneas de envasado y realizar cambios periódicos de los filtros usados en las centrales de aire en las zonas de producción.

Realizar el control microbiológico de las áreas por personal capacitado debido a que el uso de técnicas de muestreo inadecuadas genera contaminación en áreas limpias.

Implementar un programa periódico de capacitación para todo el personal de la empresa en especial de los operarios de producción sobre la importancia de los procedimientos para reducir la contaminación microbiológica.

## Bibliografía

- Farmacopea de los Estados Unidos. (2016). Formas Farmacéuticas. En *Farmacopea de los Estados Unidos* (págs. 764, 765, 766).
- Farmacopea de los Estados Unidos USP 39. (2016). Control microbiológico y monitoreo de ambientes de procesamiento aséptico.
- Anaya, M., Borrego, S., Cobo, H., Valdés, O., Molina, A. (2013). *Aeromicrobiota de un depósito de alimentos en La Habana, Cuba*. Obtenido de <http://www.revistas.unlp.edu.ar/domus/article/viewFile/725/1089>
- Bonilla, A.J., Perez, J. (2008). *Aislamiento y caracterización fenotípica de microorganismos presentes en la sala de partos de un hospital de primer nivel del departamento de Cundinamarca*. Obtenido de <http://javeriana.edu.co/biblos/tesis/ciencias/tesis193.pdf>: <http://javeriana.edu.co/biblos/tesis/ciencias/tesis193.pdf>
- Bottale, A., Riera, L., Rabinovitch, L. (marzo de 2015). *Evaluación de la carga microbiológica ambiental en áreas destinadas a producción y control de vacunas*. Obtenido de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152015000100006](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152015000100006)
- Caballero, M. y. (2007). *Calidad del aire en dos Centros hospitalarios y ocho Clínicas Veterinarias en Costa Rica*. Obtenido de [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1409-14292007000100003&lng=en&tlng=es](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-14292007000100003&lng=en&tlng=es).
- Caorsi, B., Sakurada, A., Ulloa, M. T., Pezzani, M., & Latorre, P. (2011). *Calidad microbiológica del aire de una unidad de preparados farmacéuticos estériles*. Obtenido de [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-10182011000100003&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-10182011000100003&script=sci_arttext): <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182011000100003>
- Cardozo, R., Araque, L. (2012-2013). *Caracterización de bioaerosoles en tres edificaciones administrativas de Bogotá 2012-2013*. Obtenido de [http://revistas.uptc.edu.co/revistas/index.php/ciencia\\_en\\_desarrollo/article/view/3648/3226](http://revistas.uptc.edu.co/revistas/index.php/ciencia_en_desarrollo/article/view/3648/3226)
- de la Rosa, M. D. (2000). *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*. Obtenido de <http://www.analesranf.com/index.php/aranf/issue/view/22>
- Delgado, M. E. (2004). <http://revistas.javeriana.edu.co>. Obtenido de DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS DE LA CONTAMINACIÓN MICROBIANA PRESENTE EN UN ÁREA DE FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES A BASE DE ANTIBIÓTICOS B-LACTÁMICOS.: <http://revistas.javeriana.edu.co/index.php/scientarium/article/view/4927>
- Farmacopea de los Estados Unidos*. (2016).
- Farmacopea de los Estados Unidos USP 39. (2016). Control de Biocarga.
- Forbes, B., Sahm, D., Weissfeld, A. (2009). *Bailey & Scott Diagnóstico Microbiológico*. Panamericana.

- Giraldez Monjarás, J. E. (Julio de 1996). *Determinación microbiológica por sedimentación en placa del aire ambiental de los sectores A y B del servicio de neonatología del Hospital Regional Honorio Delgado*. Obtenido de <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=Ink&exprSearch=192207&indexSearch=ID>
- Guzmán de Peña, D. (Marzo de 2014). *Bioaerosoles y evaluación de la calidad del aire en dos centros hospitalarios ubicados en Guanajuato, México*. Obtenido de [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0188-49992014000400004](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0188-49992014000400004)
- <http://www.cofepris.gob.mx>. (05 de 02 de 2016). Obtenido de <http://www.cofepris.gob.mx/MJ/Documents/Normas/050216nom059.pdf>
- Hugo and Russell's. (2011). *Pharmaceutical Microbiology: Atmosphaera*. Massachussetts: Wiley Blackwell.
- Iglesias-Torrens, Y., Ortiz-Rodríguez, L., Rojas-Badía, M. (2015). *Caracterización y determinación de la termorresistencia de contaminantes microbianos en una planta de fabricación de parenterales*. Obtenido de <http://www.rccb.uh.cu/index.php/RCCB/article/view/311/292>
- ISO. (2015). *ISO 14644-1: 2015*.
- Méndez, C., Camacho, J., Echeverry, S. (Agosto de 2013). *Identificación de bacterias y hongos en el aire de Neiva, Colombia*. Obtenido de [http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0124-00642015000500007&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0124-00642015000500007&script=sci_arttext&tlng=en)
- OMS. (1992). *Technical Report Series 823*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
- Prats, G. (2013). *Microbiología y Parasitología Médicas*. Panamericana.
- Prince, R. (2008). *Microbiology in Pharmaceutical Manufacturing*. River Grove: DHI Publishing.
- Vélez-Pereira, A., Camargo, Y. (2014). *Aerobacterias en las unidades de cuidado intensivo del Hospital Universitario "Fernando Troconis" Colombia*. Obtenido de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-34662014000300006&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-34662014000300006&script=sci_arttext&tlng=pt)
- WHO. (1 de Octubre de 2016). [www.who.int](http://www.who.int). Obtenido de <http://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/en/>
- Williams, K. (2004). *Microbial Contamination Control in Parenteral Manufacturing*. New York: Marcel Dekker, Inc.
- [www.controlsanitario.gob.ec](http://www.controlsanitario.gob.ec). (21 de 12 de 2010). Obtenido de <http://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2014/12/A-0760-Reglamento-sustitutivo-del-reglamento-de-BPM-para-laboratorios-farmac%C3%A9uticos.pdf>

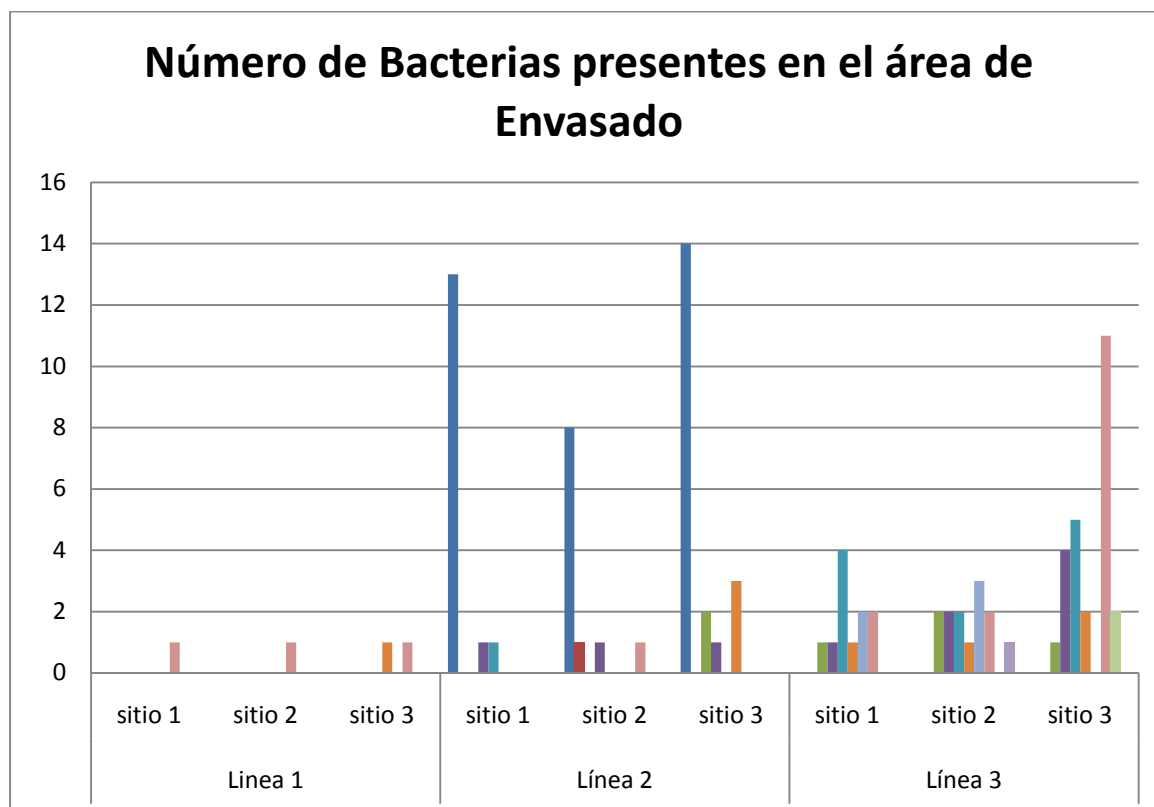


**ANEXOS**

**Tabla N.1 Resultados obtenidos por sitio de muestreo, presencia de bacterias**

Fecha	Línea 1			Línea 2			Línea 3		
	sitio 1	sitio 2	sitio 3	sitio 1	sitio 2	sitio 3	sitio 1	sitio 2	sitio 3
18/07/2016	0	0	0	13	8	14	0	0	0
01/08/2016	0	0	0	0	1	0	0	0	0
08/08/2016	0	0	0	0	0	2	1	2	1
15/08/2016	0	0	0	1	1	1	1	2	4
22/08/2016	0	0	0	1	0	0	4	2	5
29/08/2016	0	0	1	0	0	3	1	1	2
05/09/2016	0	0	0	0	0	0	2	3	0
12/09/2016	1	1	1	0	1	0	2	2	11
19/09/2016	0	0	0	0	0	0	0	0	2
26/09/2016	0	0	0	0	0	0	0	1	0

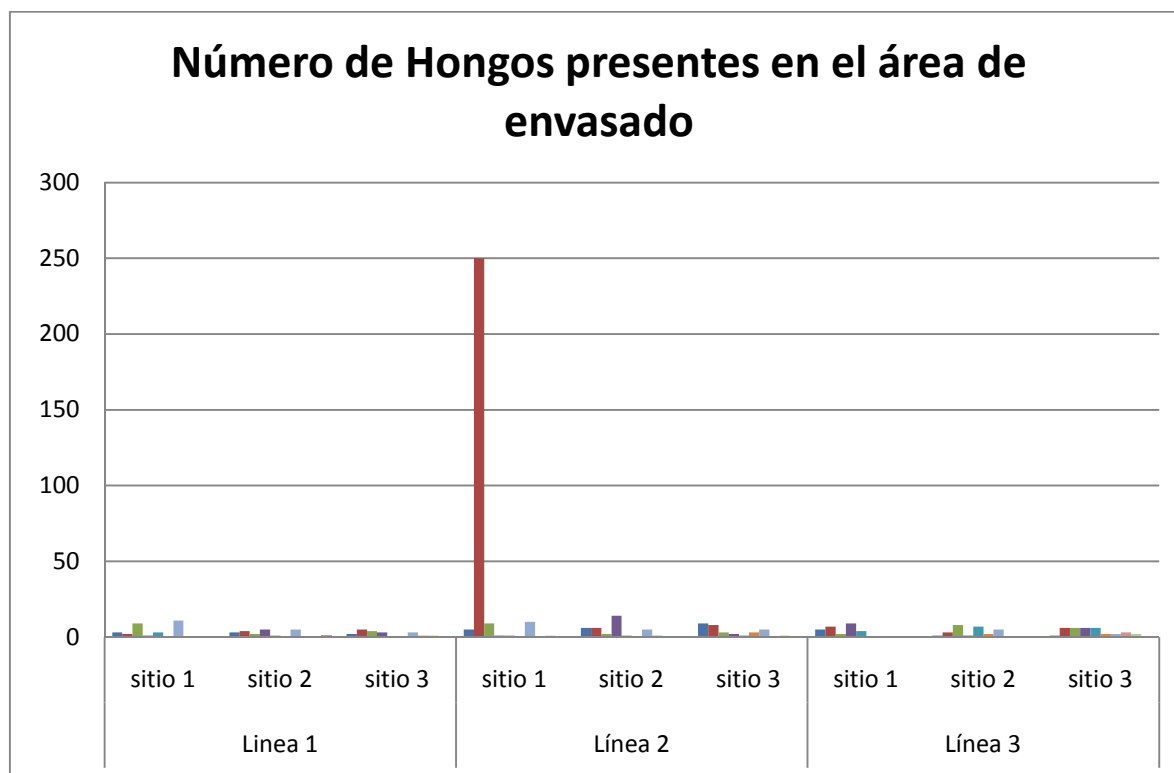
**Gráfico N.1 Bacterias presentes en el área de envasado**



**Tabla N.2 Resultados obtenidos por sitio de muestreo presencia de hongos**

Fecha	Línea 1			Línea 2			Línea 3		
	sitio 1	sitio 2	sitio 3	sitio 1	sitio 2	sitio 3	sitio 1	sitio 2	sitio 3
18/07/2016	3	3	2	5	6	9	5	1	1
01/08/2016	2	4	5	250	6	8	7	3	6
08/08/2016	9	2	4	9	2	3	2	8	6
15/08/2016	1	5	3	1	14	2	9	1	6
22/08/2016	3	1	0	1	1	1	4	7	6
29/08/2016	0	0	0	0	0	3	0	2	2
05/09/2016	11	5	3	10	5	5	0	5	2
12/09/2016	0	0	1	0	1	0	0	0	3
19/09/2016	0	0	1	1	0	1	0	0	2
26/09/2016	0	1	0	0	0	0	0	0	0

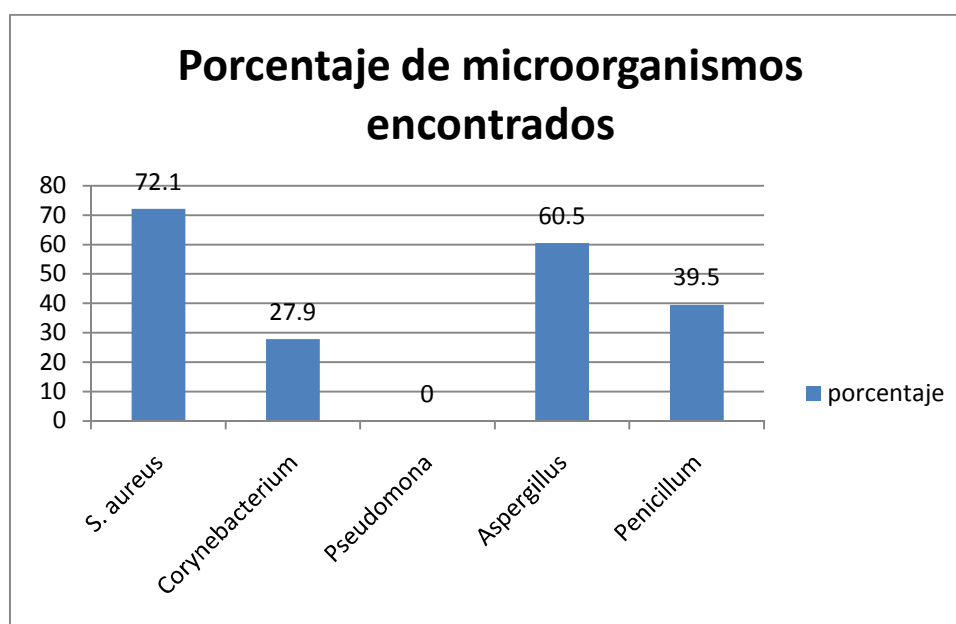
**Gráfico N.2 Hongos presentes en el área de envasado**



**Tabla N.3 Tipos de microorganismos según el sitio de muestreo**

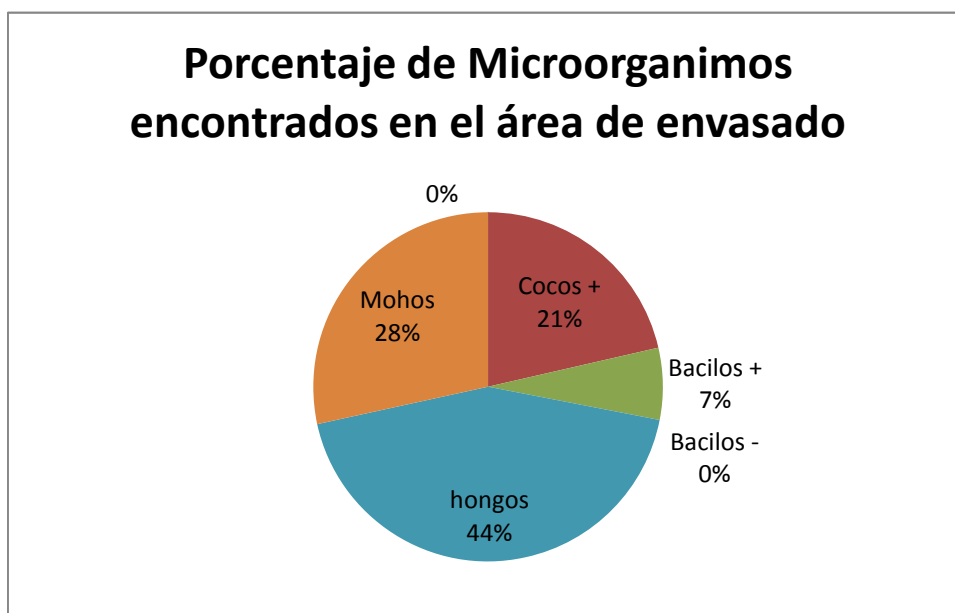
Microorganismo	Línea 1			Línea 2			Línea 3		
	sitio 1	sitio 2	sitio 3	sitio 1	sitio 2	sitio 3	sitio 1	sitio 2	sitio 3
<b>Cocos +</b>	0	0	2	7	8	11	6	10	14
<b>Bacilos +</b>	1	1	0	3	0	0	5	3	5
<b>Bacilos -</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>hongos</b>	5	15	13	17	19	10	15	10	14
<b>Mohos</b>	1	6	6	10	5	15	6	12	16

**Gráfico N.3 Porcentaje de microorganismos encontrados**



**Tabla N.4 Porcentaje total de microorganismos hallados**

Microorganismo	Porcentaje
Cocos +	21,4%
Bacilos +	6,6%
Bacilos -	0,0%
hongos	43,5%
Mohos	28,4%

**Gráfico N.4 Porcentaje de microorganismos encontrados en el área de envasado**

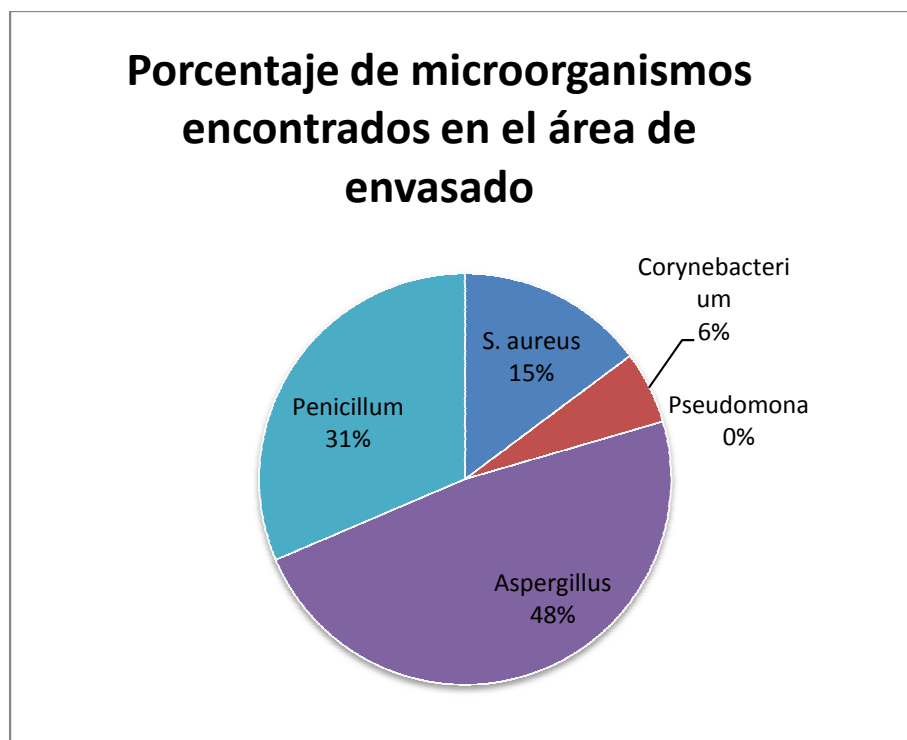
**Tabla N.5 Puntos de muestreo positivo para varios géneros de bacterias**

Bacterias	Línea 1			Línea 2			Línea 3		
	sitio 1	sitio 2	sitio 3	sitio 1	sitio 2	sitio 3	sitio 1	sitio 2	sitio 3
<i>S. aureus</i>	0	0	2	5	4	6	2	4	8
<i>Corynebacterium</i>	1	1	0	2	0	0	3	1	4
<i>Pseudomona</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0

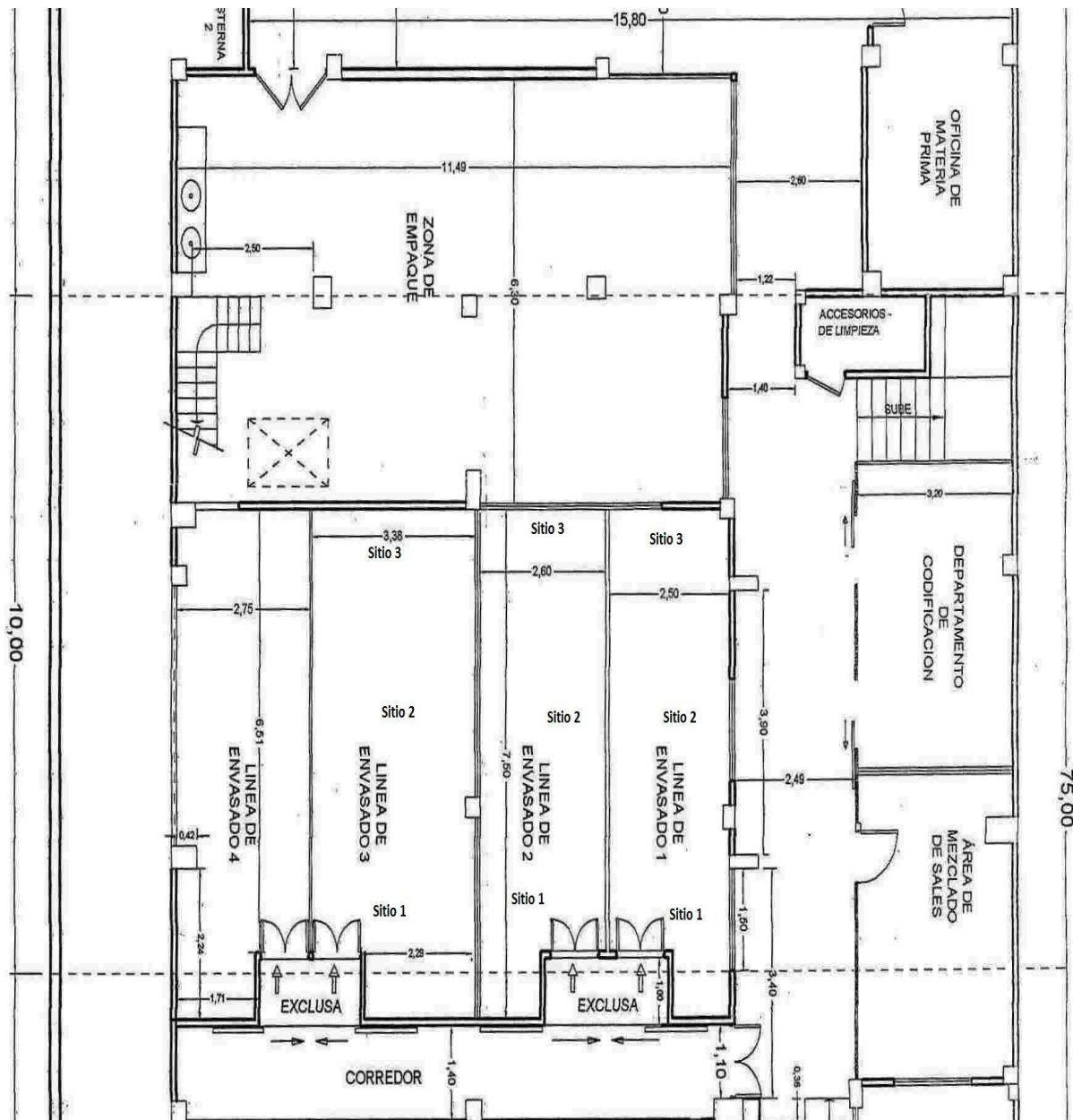
**Tabla N.6 Puntos de muestreo positivos para géneros de hongos**

Hongos	Línea 1			Línea 2			Línea 3		
	sitio 1	sitio 2	sitio 3	sitio 1	sitio 2	sitio 3	sitio 1	sitio 2	sitio 3
<i>Aspergillus</i>	5	15	10	15	15	9	11	9	12
<i>Penicillium</i>	1	6	4	10	5	13	4	10	13

**Gráfico N.5 Porcentaje de géneros encontrados en el área de envasado**



### Sitios de muestreo en el área de envasado de jarabes para uso oral



**REGISTRO DE LOS RESULTADOS DEL CONTROL AMBIENTAL**

ENVASADO	POSICIÓN	RESULTADOS	
		BACTERIAS	HONGOS
LÍNEA DE ENVASADO 1	SITIO 1		
	SITIO 2		
	SITIO 3		
LÍNEA DE ENVASADO 2	SITIO 1		
	SITIO 2		
	SITIO 3		
LÍNEA DE ENVASADO 3	SITIO 1		
	SITIO 2		
	SITIO 3		
Fecha:	Hora:	Realizado por:	



## Encuesta

### 1. Tipo de filtro de la central de aire en el área de envasado de líquidos

Retención 40%	Entrada
Retención 95%	Salida

### 2. Frecuencia de cambio

Cada seis meses

dic-14  
jun-15  
dic-15  
jun-16

### 3. Registro de presión (manómetros)

No existen manómetros en el área

### 4. Frecuencia de limpieza de la central

Cada tres meses

mar-15	mar-16
jun-15	jun-16
sep-15	sep-16
dic-15	

### 5. Cómo desinfecta la central

No hay registro de desinfección

### 6. El mantenimiento de la central es realizado por un proveedor externo

Si, el servicio es por medio de un proveedor

NORMATIVA MEXICANA EN RELACIÓN A LAS ÁREAS DE FABRICACIÓN

Clasificación	Ejemplos de procesos <sup>a</sup>	Número máximo permitido de partículas <sup>b</sup> totales/m <sup>3</sup>		Frecuencia de monitoreo	Partículas viables <sup>b</sup>		Presión diferencial y flujo de aire	Cambios de aire por hora <sup>f</sup>	Temperatura y humedad	Vestimenta
		Condiciones estériles/0.5 µm	Condiciones no estériles/5 µm		(LFC)	Frecuencia de monitoreo				
Clase A (ISO-Clase 5)	Lentado aséptico. Operaciones asépticas. Muestreo, pesado y estudio de insumos estériles.	3 520 / 3 520	20 / 20	CONTINUO/ Durante todo el proceso de llenado	< 1/platea <sup>0,1</sup> < 1/m <sup>3</sup> b.2 < 1/platea <sup>0,3</sup> < 1/quantig <sup>0,4</sup>	CONTINUO/ Durante todo el tiempo que dure el proceso de llenado	≥15 Pa con respecto a cuartos adyacentes, así como un concepto de cascadas <sup>5</sup>	n.l.	18°C a 25°C 30 a 65% HR <sup>f</sup>	Overol, escarpantes, gorras eduzapados y guantes, asíétilos para área aséptica.
Clase B	Enbmo de Clase A, para productos estériles que no llevan esterilización terminal. Estudios a cuartos de lentado. Cuartos vestidores para áreas Clase A.	3 520 / 352 000	29 / 2 900	≥ 3 meses <sup>6</sup>	< 5/platea <sup>0,1</sup> < 10/m <sup>3</sup> b.2 < 5/platea <sup>0,3</sup> < 5/quantig <sup>0,4</sup>	Clasificación de producción	≥15 Pa con respecto a áreas no asépticas, así como un concepto de cascada	20 a 50	18°C a 25°C 30 a 65% HR	Igual que en ISO-Clase 5
Clase C (ISO-Clase 7)	Lentado de productos con esterilización terminal. Preparación de soluciones para titulación esterilizante, para esterilización terminal y elementos del sistema de contenedor-cierre. Atraxamiento de aerosoles para formas farmacéuticas estériles.	352 000 / 3 520 300	2 900 / 29 000	≥ 5 meses a excepción de llenado de soluciones con esterilización terminal que se realice ≥ 3 meses <sup>7</sup>	< 50/platea <sup>0,1</sup> < 100/m <sup>3</sup> b.2 < 25/platea <sup>0,3</sup>	Severamente	> 10 Pa	20 a 50	18°C a 25°C 30 a 65% HR	Uniforme de planta limpio, cabello, velo, asa y corpaol, cubetto cubrebocas y guantes
Clase D (ISO-Clase 8)	Enbmo de Clase C. Cuartos de alicados. Cuartos lavadores y de refrigeración (localizados en áreas de producción). Preparación y envasado primario de formas farmacéuticas no estériles. Muestreo, pesado y estudio de insumos no estériles.	3 520 000 / n.a.	29 000 / n.a.	≥ 6 meses	< 100/platea <sup>0,1</sup> < 200/m <sup>3</sup> b.2 < 50/platea <sup>0,3</sup>	Menualmente	≥ 6 Pa Presión negativa donde se generan POMOS con respecto a los cuartos adyacentes y positiva con respecto a donde no se generan POMOS	10 a 20	18°C a 25°C 30 a 65% HR	Uniforme de planta limpio, cabello, velo, asa y corpaol, cubetto cubrebocas y guantes
ISO-Clase 9	Acondicionamiento secundario.	35 200 000 / n.a.	293 000 / n.a.	Anualmente	n.a.	Anualmente	Presión positiva con respecto a áreas no clasificadas.	n.l.	18°C a 25°C	Uniforme de planta limpio, cabello cubierto.

NOTAS:

- a Los ejemplos aquí señalados son enunciativos mas no limitativos.
- b El monitoreo microbiológico debe efectuarse empleando los siguientes métodos:
  - b.1 Placa de sedimentación de 90 mm de diámetro, con exposición no menor a 30 minutos y no mayor a 4 horas.
  - b.2 Muestreo de aire.
  - b.3 Placa de contacto 55 mm de diámetro.
  - b.4 Muestreo de G-James en 5 dedos.
- c La zona de flujo unidireccional debe cumplir con parámetro de velocidad de flujo 0.45 m/s ± 20%.
- d Puede realizarse con menor frecuencia de acuerdo al mantenimiento del estado validado.
- e Puede ser realizado al menos en Clase C siempre y cuando se soporten con estudios de validación.
- f Los cuartos de clasificación Clase A, deben cumplir con estos parámetros, no aplica para módulos de flujo unidireccional.
- g Los límites de partículas dadas en la tabla para condición estériles pueden alcanzarse después de un corto período de limpieza de 15 a 20 minutos después de concluir la operación y sin operarios.
- h Los tamaños de muestra tomados con propósitos de monitoreo están dados en función del sistema de muestreo usado y no necesariamente el volumen de la muestra que la cantidad de aire tomada durante la esterilización formal del cuarto.
- i Este parámetro puede ser un indicador del adecuado diseño del sistema, por tanto si no existe cumplimiento al rango establecido en la tabla, debe investigarse y efectuarse la justificación técnica que evidencie que no existen fallas inherentes al diseño de las áreas.