



DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS DE LA CONTAMINACIÓN MICROBIANA PRESENTE EN UN ÁREA DE FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES A BASE DE ANTIBIÓTICOS β -LACTÁMICOS

Delgado, M. Escamilla, L. Pérez, A.² Arias, J.¹

¹ Grupo de Biotecnología e Industrial Ambiental. Departamento de Microbiología.
Facultad de Ciencias. Pontificia Universidad Javeriana,
Carrera 7ª No. 43-82, Bogotá, D.C.

² Laboratorios Chalver-Colombia

RESUMEN

El presente trabajo muestra la evaluación, determinación y parametrización de la contaminación microbiológica generada por la elaboración de medicamentos estériles a base de antibióticos β -Lactámicos en una industria farmacéutica. Se establecen límites de contaminación antes, durante y después de la liberación del área mediante el análisis microbiológico del ambiente, superficies, equipos, sistemas de ventilación y uniformes de trabajo hasta establecer límites de confianza y niveles de aceptación de cada una de las zonas del área para cumplir con las normas nacionales exigidas por la entidad gubernamental reguladora de los laboratorios farmacéuticos en Colombia, Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA).

Mediante el análisis microbiológico de los parámetros evaluados se determinó el número y clase de microorganismos presentes en el área, llegando a una completa identificación de éstos, aislando las siguientes cepas bacterianas: *Micrococcus kristinae* y *Staphylococcus xylosus* y *Aspergillus fumigatus*.

Finalmente, se estableció un programa de monitoreo microbiológico ambiental con la evaluación de todos los parámetros que componen y están implícitos en el área asegurando y soportando su continuidad con la documentación y registros elaborados para el área estéril de antibióticos β -Lactámicos.

Palabras clave: monitoreo ambiental, límites, área estéril, contaminación

ABSTRACT

The present work shows the determination, evaluation, and standardization of the microbiological contamination generated by the elaboration of sterile medications based on the β -Lactamic antibiotics in a pharmaceutical industry. Limits of contamination are established before, during and after the liberation of the area, by means of the microbiological analysis of the environment, surfaces, equipment, ventilation systems and work uniforms, until reliable limits and levels of acceptance are established for each zone of the area, to fulfill the requirements of INVIMA (Colombian Institute of Surveillance of Medications and Foods), the agency regulating pharmaceutical laboratories in Colombia. By means of the microbiological analysis of the evaluated parameters, the numbers and kinds of microorganisms present in the area were determined. A complete identification of these was achieved, and the two bacterial strains were isolated: *Micrococcus kristinae* and *Staphylococcus xylosus*. The strain of the isolated mold was: *Aspergillus fumigatus*. Finally, a program of environmental microbiological monitoring was established including the evaluation of all the parameters that compose and are implicit in the area, thus assuring and supporting its continuity with the documentation and registers developed for the sterile area of β -Lactamics antibiotics.

Keys words: environment monitoring, limits, sterile area, contamination

INTRODUCCIÓN

Dentro de la industria farmacéutica existe una gran variedad de sustancias medicinales cuya finalidad es mantener o restablecer la salud del hombre y de los animales domésticos, destacándose los antibióticos, que son medicamentos que tienen el poder para inhibir el crecimiento o destruir organismos infecciosos en el cuerpo. Un grupo particular de estos agentes son los llamados antibióticos β -Lactámicos que comparten una estructura y un mecanismo de acción común, es decir, la inhibición de la síntesis de la pared de peptidoglucano de las bacterias. Entre las clases importantes de estos productos están: las penicilinas, las cefalosporinas y los inhibidores de β -lactamasa. (Goodman y Gilman, 1996).

Debido a la gran demanda de éstos en la formulación terapéutica y a su característica de ser medicamentos especialmente riesgosos en su manipulación, su fabricación plantea requisitos especiales para minimizar los riesgos de contaminación microbiana, de partículas y de pirógenos. La garantía de calidad reviste una importancia especial, y esta fabricación debe seguir estrictamente métodos de preparación y procedimientos establecidos y validados cuidadosamente. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2001.

La entidad que regula los laboratorios farmacéuticos en Colombia es el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), según el cual, es de obligatorio cumplimiento implementar las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) de acuerdo a lo establecido en el artículo 12 del decreto 677 de 1995, para todas las plantas farmacéuticas de Colombia, reglamentadas en la resolución No. 003183 del 23 de agosto de 1995, en donde se determina la adopción del Manual de BPM serie de Informes Técnicos No. 823 (Informe 32) de la Organización Mundial de la Salud. En-

tre otros aspectos de obligatorio cumplimiento respecto a la contaminación ambiental de las instalaciones, el numeral 11.20 del Informe 32 sobre las áreas de producción cita:

“se debe contar con instalaciones independientes y autónomas para la fabricación de ciertos productos farmacéuticos, tales como los materiales altamente sensibilizantes (la penicilina, por ejemplo) o preparaciones biológicas (microorganismos vivos, por ejemplo)...”. (Romero, 1996).

Se sabe que los productos farmacéuticos pueden llegar a ser contaminados por varios elementos en diferentes puntos a lo largo de la línea de manufactura; la carga microbiana de los productos finales puede representar la contaminación de las materias primas, de los equipos con los cuales fueron elaborados, de la atmósfera, de las personas que operaron durante el proceso o de los envases dentro de los cuales fueron empacados. Algunos de estos contaminantes pueden ser patógenos, mientras que otros pueden desarrollarse en presencia de preservativos y malograr el producto. (World Health Organization, 1982).

Por razones tanto sanitarias como económicas, se hace indispensable para la industria farmacéutica implementar el control de la calidad ambiental que asegure que los productos se fabriquen de manera uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, conforme a las condiciones exigidas para su comercialización, y que cumplan satisfactoriamente los requerimientos microbiológicos, farmacológicos y terapéuticos. (Acosta, 1999).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizaron controles microbiológicos y muestreos diarios antes, durante y después

del proceso de producción durante tres meses, tres muestreos diarios, en el área en estado de reposo y en operación, para recuento de microorganismos mesófilos aerobios, hongos y levaduras.

MUESTREO DE ÁREAS: Se empleó un método no probabilístico denominado “Muestreo por juicio” o de “expertos”; en este método la persona más capaz en el tema de estudio selecciona la muestra (individuos y número) que siente más representativo de la población de estudio, la calidad de los resultados muestrales depende de la experiencia del experto. Las muestras se tomaron en superficie, ambientes, ductos de aire, prendas laborales de áreas estériles y equipos.

- Aire: Se utilizó el método de sedimentación en placa durante 1 hora de exposición, en cajas de Petri de 90 mm, con Agar Casoy y Agar Saboureaud.
- Equipos: Se utilizó el método del hisopo impregnado con Caldo de Peptona de Caseína-Lecitina-Polisorbato, sobre un área de 25 cm², y sembrando sobre cajas de Petri de 90 mm, con Agar Casoy y Agar Saboureaud.
- Superficies: Se utilizó el método de contacto con placas, Count-Tact de 55 mm, con Agar Triptona Soya Irradiado, recuperando microorganismos mesófilos aerobios y hongos al mismo tiempo, estandarizando la toma de muestra con una presión de 500 ± 50 g, durante 10 segundos.
- Sistemas de ventilación: Se utilizó el método de sedimentación en placa durante 1 hora de exposición, a 15 cm de distancia del ducto o del filtro HEPA, en cajas de Petri de 90 mm, con Agar Casoy y Agar Saboureaud.
- Uniformes: Se utilizó el método de contacto con placas, Count-Tact de 55 mm,

con Agar Triptona Soya Irradiado, para todas las partes del uniforme, exceptuando los guantes que se muestrearon por impresión de dedos en cajas de Petri de 90 mm, con Agar Casoy y Agar Saboureaud.

Todas las muestras se incubaron a una temperatura de 35 ± 2°C de 24 a 48 horas para mesófilos aerobios y de 22 ± 2°C de 5 a 8 días para hongos y levaduras.

Se analizaron los datos estadísticamente para establecer límites óptimos, de alerta y acción en cada parámetro evaluado microbiológicamente.

- Identificación: Se utilizó el método de identificación rápida API para bacterias y la identificación por claves de Barnert y Hunter para hongos.

Determinación de límites de confianza y niveles de aceptación: Una vez encontradas las estimaciones puntuales de las cargas microbianas en las salas y en sus respectivos sitios de interés para los k agentes microbianos, se proceden a realizar estimaciones por intervalos, los cuales arrojarán los límites mínimos y máximos esperados.

Usando:

$$1. \quad \bar{X}_k \pm T_{\alpha/2, n-k} \frac{\hat{\sigma}}{\sqrt{n}}$$

Donde $\hat{\sigma}$ es la desviación estándar muestral de UFC para cada agente microbiano.

ESTABLECIMIENTO DE SEÑALES DE ALERTA: Se establecieron señales de alerta cuando en un momento dado el muestreo arrojó estimaciones de UFC no deseadas; el criterio es el siguiente:

LÍMITE ÓPTIMO: Cuando un recuento de UFC para el agente microbiano k sea menor a la siguiente expresión:

$$2. \quad \bar{X}_k + T_{(\alpha=0.05)/2, n-1} \frac{\hat{\sigma}}{\sqrt{n}}$$

LÍMITE DE ALERTA: Cuando un recuento de UFC para el agente microbiano k esté entre los valores:

$$3. \quad (\bar{X}_k + T_{(\alpha=0.05)/2, n-1} \frac{\hat{\sigma}}{\sqrt{n}}) \geq \text{Recuento UFC} \leq (\bar{X}_k + T_{(\alpha=0.01)/2, n-1} \frac{\hat{\sigma}}{\sqrt{n}})$$

LÍMITE DE ACCIÓN: Cuando un recuento de UFC para el agente microbiano k esté entre los valores:

$$4. \quad \text{Recuento UFC} > (\bar{X}_k + T_{(\alpha=0.05)/2, n-1} \frac{\hat{\sigma}}{\sqrt{n}})$$

RESULTADOS Y DISCUSIONES

En la tabla 1, se puede observa el muestreo microbiológico de ambientes, en UFC/hora.

Los límites óptimos permiten rangos o tolerancias dentro de los cuales deben mantenerse los recuentos de los microorganismos, para asegurar que un punto crítico de control efectivamente está controlado. Teniendo en cuenta que la no satisfacción de un límite óptimo puede derivar en un riesgo crítico de contaminación, lo ideal es que la monitorización sea continua, sobre el 100% de los procesos de producción.

Cuando esto no es posible la frecuencia de monitorización debe establecerse, preferiblemente, con base en cálculos estadísticos de manera que la secuencia de recuentos efectuada, otorgue la suficiente confianza en la fidelidad con la cual la monitorización informa sobre el estado del área.

En la tabla 2, se consignan los datos correspondientes al muestreo microbiológico de superficies de instalación, resultados dados

TABLA 1. Muestreo microbiológico de ambientes, resultados dados en UFC/hora.

| Puntos Muestreados | Óptimo $\leq A$ | Alerta Entre | Acción $\geq A$ |
|----------------------------------|-----------------|--------------|-----------------|
| Prevestier (piso centro) | 5 | 6 - 9 | 10 |
| Cuarto de aseo (mesón) | 5 | 6 - 9 | 10 |
| Cuarto de aseo (piso centro) | 5 | 6 - 9 | 10 |
| Vestier (antes del banco) | 2 | 3 - 5 | 6 |
| Vestier (después del banco) | 2 | 3 - 5 | 6 |
| Esclusa (piso centro) | 2 | 3 - 5 | 6 |
| Pasillo (derecha) | 1 | 2 - 4 | 5 |
| Pasillo (izquierda) | 1 | 2 - 4 | 5 |
| Envase No. 1 (mesón derecha) | 0 | 1 - 3 | 4 |
| Envase No. 1 (mesón izquierda) | 0 | 1 - 3 | 4 |
| Envase No. 1 (piso centro) | 0 | 1 - 3 | 4 |
| Envase No. 2 (piso centro) | 0 | 1 - 3 | 4 |
| Envase No. 2 (macofar derecha) | 0 | 1 - 3 | 4 |
| Envase No. 2 (macofar izquierda) | 0 | 1 - 3 | 4 |
| Envase No. 2 (piso puerta) | 0 | 1 - 3 | 4 |

TABLA 2. Muestreo microbiológico de superficies de instalación, resultados dados en UFC/25 cm².

| Puntos Muestreados | Óptimo ≤A | Alerta Entre | Acción ≥A |
|---------------------------|------------------|---------------------|------------------|
| Prevestier | 10 | 11 - 14 | 15 |
| Cuarto de aseo | 5 | 6 - 10 | 11 |
| Vestier | 2 | 3 - 4 | 5 |
| Envase No. 1 | 2 | 3 - 4 | 5 |
| Envase No. 2 | 2 | 3 - 4 | 5 |
| Pasillo | 2 | 3 - 4 | 5 |
| Esclusa | 5 | 6 - 10 | 11 |

en UFC/25 cm². Se observa que todos los puntos de muestreo de superficies presentan límites estadísticos estrictos, ya que la norma establece un nivel óptimo de 2 UFC/25 cm² para áreas de clasificación clase 100, grado A y de 10 UFC/25 cm² para áreas de clasificación clase 1000, grado B, exceptuando las superficies del prevestier que presentan unos rengos muy altos de 26 UFC/25 cm², debido a que en los recuentos iniciales presentó valores entre 21 UFC y 51 UFC/25 cm².

Además, en los límites estadísticos obtenidos para hongos, el límite es alto para las superficies del pasillo, de 3 a 5 UFC/25 cm².

Los cuartos de envase, el pasillo y la esclusa no presentaron recuentos significativos en cuanto a microorganismos mesófilos aerobios y el envase No. 2 en cuanto a hongos.

En la tabla 3, se consignan los datos del muestreo microbiológico de superficies de equipos, resultados dados en UFC/25 cm². Los límites obtenidos estadísticamente muestran que para mesófilos aerobios, el punto macofar (rotonda grafadora) está fuera de los parámetros de esterilidad (ausencia total de microorganismos) debido a que presenta recuentos en los muestreos iniciales.

De otro lado se obtuvieron límites demasiado estrictos para el autoclave y el horno, ya que la norma permite 1UFC/25 cm², y éstas se encuentran en completa esterilidad.

A pesar de esto, es positivo mantener estos niveles de desinfección ya que garantizan cumplir siempre con la norma y no necesitan acciones drásticas al acercarse al límite de la norma.

En cuanto al recuento de hongos, hay límites altos en puntos como, macofar (tablero de control), macofar (rotonda grafadora), macofar (rotonda viales), macofar (rotonda interna) y la superficie del mesón, ya que exceptuando el tablero de control que es manipulado por el operario, los otros puntos deben presentar esterilidad. Esto hace que a pesar de aceptar la esterilidad para mesófilos aerobios, ésta no sea cierta debido al recuento de hongos, que se presentan en este equipo, ya que es una envasadora de polvos y estas partículas tienen una característica física de ser higroscópicas y por ende, aumenta el nivel de humedad, facilitando condiciones de crecimiento de los hongos.

La tabla 4, contiene los datos del muestreo microbiológico de superficies de uniformes,

resultados dados en UFC/25 cm². Los uniformes antes del uso, conservan condiciones de esterilidad hasta antes del transporte y disposición por parte de los operarios, que con la manipulación, afectan esta condición. El recuento de hongos para guantes antes del uso, se debe al material en que éstos están elaborados (látex) y al momento de autoclavar absorben humedad, creando las condiciones propicias para el desarrollo de estos microorganismos.

Los uniformes después del uso presentan recuentos altos para microorganismos mesófilos aerobios, a saber, polainas, overol y guantes y para el recuento en hongos, en polainas y guantes, esto se debe a que estas superficies están en contacto con otras como el piso y transportan partículas viables y no viables a través del desplazamiento por el área del operario, y, los guantes debido a la sudación que presenta el personal y a la falta de cambio constante (por lo menos un cambio por hora), que hace que el guante pierda resistencia y se traspasen a través de las partículas y microorganismos

presentes en las superficies del área. Por esta razón se determinó que todas las partes del uniforme después del uso son puntos críticos de control.

El muestreo de las superficies del uniforme se realizó en las partes externas de éste, ya que son éstas las que están en contacto con el área y el producto actuando de esta forma como una barrera física contra la contaminación.

Además, estos recuentos altos en las superficies de las polainas indican la presencia de contaminación en otras superficies tales como, el suelo, debido al continuo contacto de éstas, presentándose así contaminación cruzada.

En la tabla 5, se observan los valores del muestreo microbiológico de los sistemas de ventilación, resultados dados en UFC/hora, a 15 cm de distancia. Se obtuvieron límites con rangos altos en cuanto al recuento de microorganismos mesófilos aerobios para el ducto No. 1, prevestier y el

TABLA 3. Muestreo microbiológico de superficies de equipos, resultados dados en UFC/25 cm².

| Puntos Muestreados | Óptimo Iguales a | Alerta entre | Acción mayores a |
|-----------------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|
| Macofar: vidrio externo | 0 | 1 - 2 | 3 |
| Macofar: tablero de control | 0 | 1 - 2 | 3 |
| Macofar: rotonda grafadora | 0 | 1 - 2 | 3 |
| Macofar: banda | 0 | 1 - 2 | 3 |
| Macofar: rotonda viales | 0 | 1 - 2 | 3 |
| Macofar: rotonda interna | 0 | 1 - 2 | 3 |
| Autoclave: puerta | 1 | 2 - 4 | 5 |
| Autoclave: alrededor | 1 | 2 - 4 | 5 |
| Horno: puerta | 1 | 2 - 4 | 5 |
| Horno: alrededor | 1 | 2 - 4 | 5 |
| Mesón: superficie | 0 | 1 - 2 | 3 |

ducto No. 3, vestier, debido a conteos microbiológicos anteriormente mencionados así como para el recuento de hongos en el ducto No. 2, cuarto de aseo y el filtro HEPA No. 5 del envase No. 1. Se obtuvieron límites con rangos altos en cuanto al recuento de microorganismos mesófilos aerobios para el ducto No. 1, prevestier y el ducto No. 3, vestier, debido a conteos microbiológicos anteriormente mencionados así como para el recuento de hongos en el ducto No. 2, cuarto de aseo y el filtro HEPA No. 5 del envase No. 1.

Esto en ningún momento indica que se encuentran fuera de control actualmente. En los demás puntos no se presentan conteos microbiológicos, significativos.

Debido al apoyo crítico que ofrece el sistema de ventilación en el área y a que en realidad es éste el que mantiene constantes las características de calidad el aire y por ende del área, deben mantenerse todo el tiempo en funcionamiento.

CRITERIOS DE APROBACIÓN Y RECHAZO DEL ÁREA ESTÉRIL DE ANTIBIÓTICOS β -LACTÁMICOS

Se realizó un formulario de inspección; basado en las Buenas Prácticas de Manu-

factura (BPM), donde se evaluó el diseño, el mantenimiento y la higiene: inactivación, limpieza y desinfección, de cada una de las zonas del área, los límites en los que se encuentran los recuentos microbiológicos, además de reunir todas las normas nacionales e internacionales de clasificación.

Éste se modificó con el fin de obtener un mayor cubrimiento de todas las variables del área a evaluar, teniendo en cuenta la documentación y contiene los siguientes elementos entre otros: Motivo de la inspección, estado del área, proceso llevado a cabo, producto elaborado.

Y las variables a evaluar fueron:

PARTE I. PUNTOS CRÍTICOS

- de control ambiental
- de control de ductos
- de control de superficies

PARTE II. DISEÑO, MANTENIMIENTO E HIGIENE

- Operarios
- Estado actual de las instalaciones
- Sistemas de limpieza y desinfección

TABLA 4. Muestreo microbiológico de superficies de uniformes, resultados dados en UFC/25 cm².

| Puntos Muestreados | Óptimo \leq | Alerta | Acción \geq |
|---------------------------|---------------------------------|---------------|---------------------------------|
| Capuchón | 2 | 3 - 5 | 6 |
| Tapabocas | 2 | 3 - 5 | 6 |
| Polainas | 2 | 3 - 5 | 6 |
| Manga 1 | 2 | 3 - 5 | 6 |
| Manga 2 | 2 | 3 - 5 | 6 |
| Overol | 2 | 3 - 5 | 6 |
| Guantes | 2 | 3 - 5 | 6 |

TABLA 5. Muestreo microbiológico de sistemas de ventilación, resultados dados en UFC/hora, a 15 cm de distancia.

| Puntos Muestreados | Óptimo menores a | Alerta entre | Acción mayores a |
|----------------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|
| Ducto No. 1 Prevestier | 5 | 6 -10 | 11 |
| Ducto No. 2 cuarto de aseo | 5 | 6 - 8 | 9 |
| Ducto No. 3 vestier | 2 | 3 - 6 | 7 |
| Filtro HEPA No. 4 envase 2 | 0 | 1 | 2 |
| Filtro HEPA No. 5 envase 1 | 0 | 1 | 2 |
| Ducto No. 6 pasillo | 2 | 3 - 6 | 7 |
| Ducto No. 7 esclusa | 2 | 3 - 6 | 7 |

- Manejo de residuos y producto terminado
- Entrenamiento de operarios y visitantes

Para garantizar el procedimiento de inspección se elaboró un procedimiento operativo estándar, que tiene los elementos básicos para asegurar la continuidad de las inspecciones a lo largo del muestreo microbiológico ambiental y para que el personal esté enterado y capacitado para llevarlo a cabo.

Dicho procedimiento establece cómo se debe evaluar cada uno de los parámetros ya sea a través de la observación puntual que implica el ingreso al área o la recopilación de registros de procedimientos y análisis que demuestren y confirmen que se han llevado a cabo todas las mediciones necesarias para tener bajo control el área estéril.

También establece cuáles de estas variables son defectos menores, mayores o puntos críticos, dando un criterio para evaluar toda el área determinando que para aprobarla operacionalmente no debe haber ningún punto crítico de control rechazado, no más

de dos defectos mayores rechazados y no más de cinco defectos menores rechazados.

Este procedimiento incluye anexos que evalúan el estado de salud del operario antes de ingresar al área y las acciones correctivas que se deben tomar en caso de que los límites óptimos del monitoreo microbiológico sean sobrepasados, en un formato que registra la decisión tomada ante cualquier eventualidad.

CLASIFICACIÓN DE ZONAS DEL ÁREA

La clasificación de las zonas enfrentando los recuentos microbiológicos a las normas y teniendo en cuenta la función que cada una cumple en la producción queda consignada en la tabla 6. El área en general cumple con los requisitos para producir bajo este ambiente en cuanto a normas ambientales microbiológicas se refiere.

IDENTIFICACIÓN Y RECUENTO DE MICROORGANISMOS

Durante todo el proceso de muestreo del área se recuperaron microorganismos indicadores de contaminación, presentán-

TABLA 6. Clasificación de las zonas enfrentando los recuentos microbiológicos a las normas y teniendo en cuenta la función que cada una cumple en la producción.

| Clasificación Zonas | Federal Estándar D 209E | British Estándar D | ISO 209 | BPM |
|----------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------|------------|
| Prevestier | 1000 | m 3.5 | ISO 5 | b |
| Cuarto de aseo | 1000 | m 3.5 | ISO 5 | b |
| Vestier | 100 | m 3.5 | ISO 5 | a |
| Pasillo | 100 | m 3.5 | ISO 5 | a |
| Esclusa | 100 | m 3.5 | ISO 5 | a |
| Envase No. 1 | 100 | m 3.5 | ISO 5 | a |
| Envase No. 2 | 100 | m 3.5 | ISO 5 | a |

dose repetidamente y siendo persistentes dos colonias de bacterias y un hongo.

Estos microorganismos se aislaron, para hacerles las pruebas de identificación y determinar su patogenicidad.

RESULTADO DE LA IDENTIFICACIÓN:

1. *Staphylococcus xylosus* 99.4%, es un microorganismo que se encuentra tanto en seres humanos como en primates no humanos y ha sido implicado como causa de infecciones de las vías urinarias superior inferior y de endocarditis asociada con la adicción a drogas intravenosas.

2. *Micrococcus kristinae* 99.9%, se encuentran en el ambiente y como flora transitoria en la piel del hombre y varios otros mamíferos. Algunas especies producen pigmentos carotenoides y las colonias de estas especies son de color amarillo o rosa brillantes en los medios sólidos. Ciertas especies de micrococcos han sido utilizadas en la industria como microorganismos para ensayos biológicos destinados a la detección de agentes antimicrobianos en comidas para animales, cosméticos, y líquidos corporales.

3. *Aspergillus fumigatus*.

CONCLUSIONES

- El diseño de la planta de antibióticos β-Lactámicos es adecuado y cumple con las especificaciones indicadas por las normas nacionales estipuladas en el Comité de Expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, Serie de Informes Técnicos de la OMS No. 823, Informe 32 sobre el mismo tema el cual hemos llamado manual de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).
- Se determinaron los flujos del personal y materiales que componen el área estéril de antibióticos β-Lactámicos, los cuales quedaron consignados en planos arquitectónicos.
- El muestreo microbiológico ambiental se disminuyó de 36 puntos iniciales, a 15 definitivos, que son suficientes y permiten un control sobre toda el área, sin embargo, a medida que el laboratorio adopte tecnología aprobada y estandarizada en la farmacopea, dichos puntos podrían disminuir.

- Se comprobó mediante los muestreos y resultados obtenidos que el área presentaba valores mínimos de contaminación, y esto permitió liberar el área y establecer los límites.
- El punto más crítico y sobre el cual se debe tener mayor control en el área en cuanto a monitoreo ambiental es el cuarto de envase No. 2, específicamente sobre el equipo (MACOFAR).
- Se establecieron criterios de aprobación y rechazo del área estéril de antibióticos β -Lactámicos, teniendo en cuenta no sólo el aspecto microbiológico sino que además se evaluaron criterios como mantenimiento, limpieza y desinfección, higiene, operarios y documentación que permiten la evaluación constante de todas las variables que pueden afectar el proceso y el ambiente estéril del área quedando consignados en protocolos de evaluación de la misma.
- Todas las zonas del área estéril de antibióticos β -Lactámicos se clasificaron como ambientes de clase 100 (grado B preestériles y grado A estériles) según la norma Federal Standard 209E.
- En el análisis de superficies el control sobre el prevestier es crítico, presentando recuentos entre 21 - 50 UFC/hora, los cuales son adecuados de acuerdo a lo establecido por las normas.
- Se determinó que la carga microbiana típica predominante del área estéril de antibióticos β -Lactámicos es específicamente la Grampositiva como *Staphylococcus xylosus* y *Micrococcus kristinae* y hongos como *Aspergillus fumigatus*, lo que indica la no presencia de microorganismos patógenos.
- Se implantó el programa de monitoreo microbiológico de control ambiental en el área estéril de antibióticos β -Lactámicos, estableciendo día, hora, frecuencia de muestreo, puntos críticos a muestrear y condiciones de personal y material necesarios para llevar a cabo el programa.
- Se elaboraron Procedimientos Operativos Estándar (POES) del programa de monitoreo microbiológico ambiental documentándose así todas y cada una de las etapas necesarias permitiendo al laboratorio tener un registro histórico de todas las variables que puedan afectar el proceso y de ser así realizar una evaluación para encontrar su causa, adecuando y asegurando la continuidad del plan.

AGRADECIMIENTOS

Laboratorios CHALVER de Colombia S.A.

LECTURA CITADA

ACOSTA CONTRERAS, ISRAEL. Auditorías ambientales a los grandes proyectos de inversión: deseo o realidad. *Ambiente y Desarrollo*. Mayo a septiembre de 1999, No. 4-5.

CHALVER Laboratorios. 1999. *Manual de buenas prácticas de manufactura*. Garantía de calidad, Santa Fe de Bogotá.

GOODMAN y GILMAN. 1996. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, novena edición, Editorial McGraw-Hill Interamericana. México, vol. II, 1.141.

GRADY, L.T. 1997. PDA Proposed Revision To USP General Information Chapter Microbiological Evaluation Of Cleanrooms and Other Controlled Environments. *Journal Pharmaceutical and Technology*, vol. 7 (12) 21-32.

- Japan Antibiotics Research Association. 1998. *The Journal of Antibiotic An international journal devoted to research an Antibiotics and other microbial products*. V.51.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. 2001. Dirección general de farmacia y de productos sanitarios. *Guía de normas de correcta fabricación de medicamentos de la comunidad europea*, 81.
- ROMERO, JAIRO. 1996. *Puntos críticos*. Corporación Colombiana Internacional. Primera edición, Colombia.
- World Health Organization. 1982. Who expert committee on biological standardization. *Technical Report 673*. Switzerland.
- Recibido: 24-02-2004**
Aceptado: 18--08-2004

