



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

“AVANCES EN EL MONITOREO AMBIENTAL DE ÁREAS ASÉPTICAS”

TRABAJO ESCRITO VÍA CURSOS DE EDUCACIÓN CONTINUA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

“QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO”

PRESENTA

LILIAN MAGALI ANGTUNCIO PÉREZ

MEXICO D.F.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIAS

Este trabajo quiero dedicarselo a mis padres Graciela y Enrique por todo su apoyo, comprensión y cariño.

A mi tía Elvira por toda su ayuda, paciencia y entrega.

Al amor de mi vida Antonio que ha crecido conmigo a través de todo este tiempo.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Graciela y Enrique por todo el tiempo, apoyo, comprensión y amor.

A mi hermano Sakui por aguantar mis enojos y por su comprensión.

A mis tías Elvira y Cristina por lo mucho que me apoyaron y ayudaron en todo lo que estaba a su alcance.

A mi abue Elvira por consentirme tanto.

A Toño por estar conmigo siempre, darme su vida, ayudarme tanto y quererme tanto.

A mi amiga Nayadé por estar conmigo siempre en los buenos y malos momentos.

A mi amiga inseparable Chio por su amistad, apoyo y resistencia todos los años que pasamos juntas.

A todos mis amigos telerines: Chio, Moni, Toño, Gus, Chayo, José, Salo, Elihú, Dona, Rosa, Xq, Abi, Natyelli, Metalero, por su amistad, ayuda, desvelos en todos los trabajos y equipos durante la estancia en la facultad, por las fiestas y todos los buenos momentos juntos.

A mis amigos de Organon Clau y Fabo por su amistad y cariño.

A la profesora Socorro Alpizar por toda su ayuda para el desarrollo de este trabajo.

A todas las personas que contribuyeron a mi crecimiento profesional durante mi estancia en la facultad y después de ella.

ÍNDICE

CONTENIDO	PÁGINAS
I. Introducción	6
II. Objetivo	6
III. Desarrollo	7
1. Normatividad	9
2. Clasificación de áreas	10
3. Programa de monitoreo ambiental	14
3.1 Frecuencia del muestreo	15
3.2 Localización de los sitios de muestreo	15
3.3 Actividades realizadas durante el muestreo	16
3.4 Establecimiento del tiempo de muestreo	16
3.5 Duración del muestreo	16
3.6 Selección del medio de cultivo, tiempo y temperatura de incubación.	17
3.7 Niveles de alerta y de acción	18
3.8 Documentación	18
3.9 Identificación de microorganismos encontrados	19
3.10 Procedimiento Normalizado de operación	19
4. Métodos de muestreo ambiental de aire en áreas asépticas	19
4.1 Exposición de placas	20
4.2 Muestradores con abertura para insertar tiras de agar (Slit to agar).	22
4.3 Muestrador centrífugo	23
4.4 Líquido burbujeante (liquid impingers).	25
4.5 Muestrador de Anderson.	27
4.6 Impactador de superficie	29
4.6.1 SAS (surface air system)	29
4.6.2 MAS-100	30
4.6.3 M air T	30
4.6.4 Muestrador de superficie por vacío	31
4.7 Membrana de gelatina	32
4.8 Muestrador microbiano esterilizable en atrio (sterilizable microbial atrium)	33
5. Monitoreo de superficies	34
5.1 Placas de contacto	34
5.2 Hisopos	35
5.3 Enjuague	35
5.4 Membrana flexible	36
IV. Discusión	36
V. Conclusiones	38
VI. Bibliografía	39

AVANCES EN EL MONITOREO AMBIENTAL DE ÁREAS ASÉPTICAS

I. INTRODUCCIÓN

La calidad de los productos farmacéuticos influye de manera importante sobre la salud e incluso la vida de las personas, es por ello de enorme importancia asegurar que los productos sean aptos para el consumo humano. Como parte de los procesos que garantizan esta calidad, hay que asegurar que las áreas en donde se fabrican cumplan con las normas establecidas.

Es de vital importancia contar con un programa de monitoreo ambiental para áreas asépticas el cual va asegurar la efectividad de las practicas de limpieza y sanitización del área y las buenas prácticas del personal que trabaja en las mismas lo cual va tener un impacto directo sobre las condiciones ambientales del área.

Como etapas básicas del monitoreo ambiental encontramos el conteo de partículas viables. Para este fin contamos actualmente con una amplia variedad de procedimientos e instrumentos para poder elegir el que mejor se adapte a las necesidades y presupuestos.

En este trabajo se dan a conocer algunas consideraciones previas para la realización de un programa de monitoreo ambiental y también se enlistaran las ventajas y desventajas de las principales técnicas y equipos que se han modificado conforme avanza la tecnología sirviendo así de guía para todo aquel que necesite implementar un programa de monitoreo ambiental. (1)

II. OBJETIVO

Dar a conocer los avances en el monitoreo ambiental de áreas asépticas.

III. DESARROLLO

El monitoreo ambiental de áreas asépticas tiene como objetivo determinar el número de partículas viables y no viables en el aire y superficies, ya sea por unidad de tiempo, volumen de aire, o área superficial muestreada, es un proceso continuo que nos asegura la calidad del producto manufacturado.

Para tener un control apropiado del aire en cuartos limpios se requiere: mantener el sistema de flujo de aire estéril y los cambios del mismo, mantener un programa de sanitización, contar con controles apropiados de temperatura y humedad relativa, tener equipo apropiado para limpieza y esterilización, entrenamiento continuo y apropiado del personal, conocer los sistemas críticos, tener experiencia en el análisis de datos de la validación y por último analizar las tendencias de los parámetros evaluados.

Las partículas viables son cualquier partícula que bajo condiciones ambientales apropiadas pueden reproducirse, estas pueden ser llevadas a las áreas asépticas a través de pequeñas gotas de agua, por corrientes de aire pero la principal fuente de contaminación es el personal que ingresa a las áreas, ya que es acarreador de estas mediante sus guantes, ropa, herramientas y demás accesorios que ingresen a las áreas.

El muestreo del aire es la primera técnica de monitoreo utilizada para determinar la calidad del ambiente en procesos asépticos. Con el conocimiento de la cantidad y tipos de microorganismos en el aire determinados durante el tiempo de muestreo y el efecto potencial de los microorganismos sobre el proceso que se está evaluando; esta información es de gran importancia si la prueba de esterilidad es positiva.

El segundo aspecto a considerar es el muestreo de superficies, este incluye muestreo de pisos, paredes, máquinas, equipos y personal.

Se debe seleccionar el área de muestreo y el método de muestreo que dará información más específica de acerca del proceso. El muestreo de superficies indica que tan efectivo es el método de limpieza y sanitización más que el monitoreo del aire. En un cuarto limpio controlado los microorganismos están asociados con las superficies y con el aire del cuarto.

El personal es la mayor fuente de contaminación de microorganismos que están presentes en un cuarto limpio. El muestreo y calificación del personal puede disminuir el riesgo de contaminación, teniendo un control e inspección de las técnicas asépticas que se utilizan. El personal constantemente tiene partículas y gotas de humedad en piel y cabello, que sirven como vehículo para transportar microorganismos dentro de los cuartos limpios. Por lo tanto se debe especificar en el plan de muestreo la frecuencia de monitoreo de guantes y uniformes del personal que trabaja en áreas asépticas. Se debe contar con programas de entrenamiento que se impartan periódicamente sobre técnica de vestido para áreas asépticas y se deben enseñar los conceptos de control de contaminación, enfatizando sobre los microorganismos existentes en el ambiente y el impacto del personal al entrar a un cuarto limpio.

Los cuartos de vestido son áreas de transito que ayudan a la protección de los áreas limpias por que mantienen controlado el ingreso del personal por un procedimiento efectivo de vestido y una correcta ruta de ingreso del área menos limpia a la más limpia. El monitoreo de áreas de transito provee de conocimiento sobre el potencial de contaminación hacia el cuarto limpio. Cuando se conoce el procedimiento se puede diseñar el monitoreo y minimizar la transferencia de microorganismos al área limpia por el área de vestido.

Las zonas críticas están localizadas próximas donde está el producto en exposición o hay operaciones cerradas.

Una zona crítica puede ser un túnel de esterilización o algún otro lugar donde los componentes o el producto están expuestos, estas exposiciones se deben realizar bajo campana de flujo unidireccional o un escudo de protección. Los graneles del área de formulación se debe transferir asépticamente. Usualmente las áreas críticas constan de filtración laminar del flujo de aire mediante filtros HEPA (high efficiency particulate air) que nos dan un 99.99% de eficiencia en retención de partículas.(2)

Se debe validar la eficiencia, la calidad, velocidad, laminaridad del aire, presión diferencial, temperatura, humedad relativa y cambios de aire. Las áreas de llenado aséptico y las áreas de formulación son las más críticas.

1) NORMATIVIDAD.

La industria farmacéutica se regula por normas que aplican según los diferentes países, en México se ve obligada a seguir la NOM-059 de Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos, la cual especifica la frecuencia de muestreo y los criterios de aceptación del mismo. Dentro de esta se encuentra de importancia el establecimiento de un programa de monitoreo ambiental según el numeral 9.5.4.11.

Dentro de la normatividad internacional muchas industrias se apegan a la legislación de Estados Unidos que es la USP 30, NF 25 la cual especifica la clasificación de áreas, el establecimiento de un plan y sitios de muestreo, sugiere la frecuencia de muestreo, establecimiento de límites de alerta y de acción, metodología e instrumentación para cuantificar microorganismo, metodología para muestreo de superficies, entre otros puntos no menos relevantes. Otra normatividad son las Normas ISO 14644-1 no son obligatorias pero si necesarias si se desea una certificación en la misma.

2) CLASIFICACIÓN DE ÁREAS.

En el PROY-NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos, menciona que un área aséptica, es un área diseñada, construida y mantenida con el objeto de tener dentro de límites preestablecidos el número de partículas viables y no viables en superficies y medio ambiente. Un área estéril es aquella que esta libre de cualquier forma de vida. (8)

Clasificación de áreas según la NOM 059

CLASE	EJEMPLOS DE PROCESOS	PARTÍCULAS VIABLES		PARTÍCULAS NO VIABLES			VESTIMENTA
		UFC	Frecuencia de monitoreo	Condiciones estáticas /dinámicas		Frecuencia de monitoreo	
				(0.5-5 µm)	> 5 µm		
A	Preparación y llenados asépticos. Llenado de soluciones parenterales con esterilización terminal. Prueba de esterilidad. Muestreo, pesado y surtido de materias primas estériles. Llenado de productos o componentes biológicos.	$\leq 1/m^3$ y $\leq 1/placa^*$ y $\leq 1/huella^{**}$	Diaria/ turno	$\leq 3500/$ ≤ 3500	0	c/ 6 meses	Uniforme estéril para área aséptica, cofia, cubrebocas, cubrezapatos, guantes y lentes de seguridad.
B	Entorno clase A para productos que no llevan esterilización terminal. Corredores asépticos. Esclusas a cuartos de llenado. Cuartos vestidores para áreas clase A.	$\leq 10/m^3$ y $\leq 5/placa^*$ y $\leq 5/huella^{**}$	Diaria/ turno	$\leq 3500/$ ≤ 350000	0/2000	c/ 6 meses	Igual que en clase A
C	Preparación de soluciones para filtración esterilizante y para esterilización terminal y componentes. Entorno clase A para productos que llevan esterilización terminal.	$\leq 100/m^3$ y $\leq 50/placa^*$	Semanalmente	$\leq 350000/$ ≤ 3500000	$\leq 2000/$ ≤ 20000	c/ 6 meses	Igual que en clase A/B no es necesario utilizar goggles.
D	Almacenamiento de accesorios después del lavado. Pasillos a la clase C. Cuartos de acceso a las áreas de aisladores. Preparación de componentes. Cuartos incubadores.	$\leq 200/m^3$ y $\leq 100/placa^*$	Mensualmente	$\leq 3500000/$ a definir	20000/ a definir	c/ 6 meses	Uniforme de planta limpio, cabello y barba/bigote cubierto
E	Preparación de formas farmacéuticas no estériles. Envasado primarios de formas orales. Muestreo, pesado y surtido de materias primas no estériles. Preparación y llenado de formas tópicas no estériles (rectales y vaginales).			A definir	A definir	A definir	Uniforme de planta limpio, cabello y barba/bigote cubierto
F	Empaque secundario. Áreas técnicas dentro de producción	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	Uniforme de planta limpio, cabello cubierto
G	Almacén Laboratorio control de calidad	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	Ropa de seguridad

* Placa de sedimentación, 90 mm/4 h o placa de contacto, 55 mm, ** Huella de 5 dedos a placa de contacto, n.a no aplica

Según la USP sugiere la frecuencia de muestreo para ambientes controlados:

MUESTREO DEL ÁREA	FRECUENCIA DE MUESTREO
Clase 100 o de mejor designación	Cada turno de operación
Áreas inmediatas o adyacentes a clase 100 (p. ej. 10 000)	Cada turno de operación
Otras áreas de soporte 100 000	Dos veces por semana
Producto potencial / áreas con contenedores en contacto	Dos veces por semana
Áreas de soporte de proceso aséptico pero no tienen contacto con el producto (100 000 o mas)	Una vez por semana

La USP acepta la metodología e instrumentación para cuantificación de microorganismos viables en el aire STA, muestreador centrífugo, atrio microbiológico esterilizable, SAS, muestreador con filtro de gelatina, impactador en placa. (9)

Según ISO clasifica los cuartos limpios de acuerdo a la siguiente tabla (10):

Clasificación de área limpia (0.5 µm partículas/ pies ³)	Designación ISO	≥ 0.5 µm partículas/ m ³	Niveles de acción microbiológicos UFC/m ³	Exposición de placas niveles de acción (900 mm, UFC/4 horas)
100	5	3520	1	1
1000	6	35 200	7	3
10 000	7	352 000	10	5
100 000	8	3 520 000	100	50

Tabla comparativa de monitoreo clase 100 (11)

Documento	U.S. FS 209E	U.S USP <1116>	EU (estáticas)	EU (dinámicas)	EU (dinámicas)	ISO 14644-1
Clasificación	M 3.5 (100)	M 3.5	A y B	A	B	5
Frecuencia	No establecido	Cada turno de operación	No establecido	Frecuente usando variedad de métodos	Frecuente usando variedad de métodos	No establecido
Cuenta total de partículas	3500/ m ³ 100/pies ³	100/ cu ft > 0.5 µm	3500/m ³ Igual o alrededor de 0.5 µm,0/m ³ (> 5 µm)	3500/m ³ Igual o alrededor de 0.5 µm,0/m ³ (> 5 µm)	350 000/m ³ Igual o alrededor de 0.5 µm, 2000/m ³ (> 5 µm)	3520/m ³ (igual o sobre 0.5 µm) 29/ m ³ (5.0 µm)
Microorganismos viables en aire	No establecido	0.1 UFC/ cu ft	No establecido	<1UFC/m ³ , exposición de placa 90 mm < 1UFC/4 horas	<10 UFC/m ³ , exposición de placa 90 mm < 5 UFC/4 horas	No establecido
Microorganismos en superficies (excepto piso)	No establecido	3 UFC por placa de contacto	No establecido	<1 UFC por placa de contacto	5 UFC por placa de contacto	No establecido
Microorganismos en pisos	No establecido	3 UFC por placa de contacto	No establecido	<1 UFC por placa de contacto	5 UFC por placa	No establecido
Vestido del personal	No establecido	5 UFC por placa de contacto	No establecido	No establecido	No establecido	No establecido
Guantes del personal	No establecido	3 UFC por placa de contacto	No establecido	Impresión de los 5 dedos < 1UFC por guante	Impresión de los 5 dedos < 5UFC por guante	No establecido
Velocidad unidireccional del aire	No establecido	No establecido	0.45 m/s +- 20%	0.45 m/s +- 20%	No apropiada	No establecido
Frecuencia de monitoreo de presión diferencial	No establecido	Cada cambio	No establecido	Continua	Continua	No establecido

3) PROGRAMA DE MONITOREO AMBIENTAL.

Es necesario establecer un programa de monitoreo para conocer las condiciones ambientales de las áreas críticas ya que los efectos ambientales afectan la calidad del producto. Si se tiene un conocimiento general del número y tipo de microorganismos presentes, se puede diseñar medidas de control que nos aseguren la efectividad de la filtración del aire, sanitización y manejo de los procesos asépticos.

Para crear e implementar un programa de monitoreo ambiental se debe considerar previamente lo siguiente: calificación de sistemas críticos (aire y agua), equipos, prácticas de sanitización y promoción de crecimiento de los medios de cultivo; fuentes de contaminación de los cuartos limpios (personal, agua y aire); buenas prácticas asépticas.; así como conocer de Microbiología básica incluyendo técnicas de identificación de microorganismos (11).

El programa de monitoreo ambiental debe incluir los puntos enlistados a continuación:

- 3.1) Frecuencia de muestreo.
- 3.2) Localización de los sitios de muestreo.
- 3.3) Las actividades realizadas durante el muestreo.
- 3.4) Establecimiento del tiempo de muestreo (durante transcurso o término del día).
- 3.5) La duración del muestreo.
- 3.6) Selección del medio de cultivo, tiempo y temperatura de incubación.
- 3.7) Niveles de alerta y de acción, recomendación de cuando realizar acciones correctivas y cuando se realiza una investigación.
- 3.8) Tipos de documentación y reporte de resultados (Bases de datos).
- 3.9) Identificación de microorganismos aislados.
- 3.10) Escritura de procedimientos normalizados de operación.

3.1) Frecuencia de muestreo.

Los requerimientos del monitoreo pueden variar ampliamente dependiendo de muchos factores como el tipo de proceso de manufactura o producto, diseño del proceso, instalaciones, intervención humana, uso de esterilización terminal y perfiles históricos de datos microbiológicos ambientales. Los cambios en la frecuencia de muestreo también depende del las estaciones del año, desarrollo de técnicas microbiológicas, adquisición de nuevos equipos, o construcción de nuevas instalaciones. El objetivo de la frecuencia de monitoreo es identificar las deficiencias potenciales del sistema.

Para establecer la frecuencia de muestreo se deben recolectar datos de un mínimo de 6 a 12 meses diariamente mientras se varían los tiempos y se cambia el tipo de muestreo. Se debe tener en cuenta lo siguiente:

- a) Estaciones del año
- b) Frecuencia de muestreo
- c) Día de la semana
- d) Actividades realizadas
- e) Intervalos entre cambios de filtros HEPA (High Efficiency Particulate Air)

3.2) Localización de los sitios de muestreo.

Los sitios de muestreo varían según el diseño del cuarto y el proceso de manufactura. El muestreo debe proveer de datos interpretables que puedan ayudar a identificar los problemas potenciales de contaminación asociada a procedimientos específicos, equipo, materiales y procesos. Debe dar información si existe una contaminación del producto. Se deben considerar sitios inaccesibles o difíciles de limpiar y sanitizar.

Se pueden incluir sistemas que están en contacto directo con el producto como gases comprimidos, aire del cuarto, equipo, herramientas, superficies críticas, almacenamiento de contenedores, vestimenta del personal y agua.

Otras fuentes de contaminación son paredes, pisos, techos, puertas, sillas, instrumentos de análisis, bancos y túneles de paso que no están directamente en contacto con el producto. Inicialmente se pueden requerir varios muestreos hasta que tengan datos representativos de cual es el sitio más indicativo de contaminación por manipulación o uso del mismo.

3.3) *Las actividades realizadas durante el muestreo.*

El muestreo debe coincidir con los periodos de exposición del producto en las áreas asépticas. También no se debe ignorar la comparación al realizar el monitoreo durante las horas de llenado (condiciones dinámicas) y las horas de descanso o no operación en las áreas asépticas (condiciones estáticas), esto puede indicar que el personal y la actividad contribuyen a la contaminación ambiental.

3.4) *Establecimiento del tiempo de muestreo (durante transcurso o término del día).*

La actividad durante el muestreo es importante en el programa de monitoreo. El muestreo puede no ser un verdadero indicador del potencial de riesgo de contaminación mientras el producto se llena, el menor tiempo de monitoreo es durante un llenado. La comparación de la cuenta microbiana en el tiempo que se realiza la limpieza y sanitización puede revelar la acumulación en las áreas que no hay flujo unidireccional en el transcurso del día.

3.5) *La duración del muestreo.*

Se debe establecer dependiendo la clasificación de áreas y la cantidad de microorganismos que se esperan encontrar.

3.6) Selección del medio de cultivo, tiempo y temperatura de incubación.

El tipo de medio de cultivo a seleccionar depende de los microorganismos que se buscan en el área de muestreo, el mejor medio es el que tiene un máximo recobro y aislamiento de gran variedad de microorganismos incluyendo bacterias, levaduras y hongos. Los más utilizados por que tienen una gran cantidad de nutrientes y por lo cual tienen un gran recobro son agar soya tripticaseína, agar métodos estándar y agar infusión cerebro-corazón.

Los medios selectivos como agar maltosa sabouraud, agar sal manitol, agar Mac Conkey se utilizan para definir la presencia de microorganismos objetables como son *S. aureus*, *E. coli* y *C. albicans*.

Cada medio selectivo debe maximizar la detección de tipos específicos de microorganismos. Si existe crecimiento en el tiempo y temperatura de incubación esperada no es necesario incluir medios especiales en el programa de monitoreo. Cuando el crecimiento ocurre solo en un medio especial es necesario combinar un medio rico con un medio especial en las áreas donde predominan los microorganismos que se desea encontrar.

Las áreas donde se trabaje con antibióticos (penicilinas, cefalosporinas) necesitan ser monitoreadas con un medio el cual neutralice los efectos bacteriostáticos o fungistáticos. Tween y lecitina pueden inactivar residuos de desinfectantes o conservadores. La penicilasa o cefalosporinasa son usados para inactivar los polvos de antibióticos. Se requiere investigar agentes inactivantes dependiendo del contexto de los diversos tipos de productos que se fabriquen y la cantidad de inactivante que se debe agregar, ya que un exceso puede inhibir el crecimiento microbiano.

El tiempo de incubación y la temperatura son factores que se deben de evaluar en parámetros como recobro y rango de crecimiento de los microorganismos presentes en el área monitoreada.

La selección del tipo de medio incluye la temperatura, se debe observar el tiempo de crecimiento requerido para los microorganismos encontrados por un periodo de incubación y observación de las placas hasta que no se encuentren nuevas colonias. Estos microorganismos puede ser seleccionados y reinoculados a niveles altos sobre el agar para confirmar el crecimiento a diferentes temperaturas. Los hongos y levaduras son usualmente incubados a bajas temperaturas para minimizar interferencia agresiva por crecimiento en mezcla de cultivos con bacterias.

Todos los métodos de captura, detección y crecimiento de microorganismos no son universalmente efectivos, ningún microorganismo detectado se debe considerar que está presente en toda el área, se debe considerar como indicativo de presencia de otros contaminantes no recobrados.

3.7) Niveles de alerta y de acción, recomendación de cuando realizar acciones correctivas y cuando se realiza una investigación.

Los niveles de acción se deben basar en normatividad o guías (p.ej. CIPAM) que provee la industria y los niveles de alerta están basados en la revisión de datos históricos. La aplicación de los niveles de alerta y de acción se debe escribir en procedimientos, ayuda a realizar investigaciones y establecer los pasos para una acción correctiva.

Ya establecidos los niveles se deben revisar periódicamente las tendencias y datos obtenidos, por otro lado hay avances en la tecnología por lo que se pueden cambiar equipos o maquinaria y también existen cambios en el uso de las áreas.

3.8) Tipos de documentación y reporte de resultados (Bases de datos).

Se debe contar con una base de datos donde se cuente con los resultados obtenidos durante los muestreos, esta nos servirá para realizar el análisis de tendencias. El formato de reporte de resultados se debe anexar al procedimiento de operación.

3.9) Identificación de microorganismos aislados.

El sistema de identificación en el laboratorio debe estar escrito en un procedimiento de operación incluyendo la frecuencia de la identificación y el método. Inicialmente se deben caracterizar los microorganismos para crear una base de datos de los microorganismos encontrados en el área. Pueden incluir morfología colonial y microscópica, tinción de Gram y así como la identificación del microorganismo.

No todos los microorganismos aislados se deben identificar pero si se deben tener datos suficientes para caracterizarlos según la base de datos. Tener la identificación sirve cuando se realizan investigaciones en caso de prueba de esterilidad positiva, o en un llenado simulado.

3.10) Escritura de procedimientos normalizados de operación.

Para la realización del procedimiento normalizado de operación se deben agregar todos los puntos mencionados anteriormente, como la fecha y tiempo de la prueba, procedimiento de muestreo, nivel de actividad durante el muestreo, identificación del equipo, puntos de muestreo, lectura de datos, niveles de alerta y de acción, temperatura y duración de la incubación, identificación de microorganismos, reporte de resultados, revisión de datos históricos, metodología entre otras.

4) Métodos de muestreo del aire.

Existen diferentes equipos y métodos disponibles para realizar el muestreo de aire. Cada uno tiene ventajas y desventajas que dependerán del contexto con el que se realiza la operación.

Hay dos tipos de muestreadores de aire: activos o pasivos.

Los muestreadores activos toman el aire y colectan los microorganismos que se encuentran en él, éstos pueden tomar a los microorganismos de varios metros cúbicos o del espacio alrededor de ellos.

Los muestreadores pasivos funcionan con la exposición de placas con agar de diferente tipo dependiendo el microorganismo que se desee identificar.

El área de influencia (el espacio alrededor del muestreador con microorganismos que son colectados fiablemente) es independiente de la eficiencia (número de microorganismos que son capturados realmente de un grupo en el muestreador). El área de influencia es determinante con un método pasivo.

El área de influencia se afecta por:

- El diseño y configuración del muestreador.
- La velocidad del muestreo y el volumen de aire que se toma.
- La configuración de la ruta del aire a través del muestreador.

La eficiencia depende de:

- La naturaleza del medio de colección.
- El número de oportunidades de captura con el muestreo.
- El método de captura: impactación sobre una superficie, la captura en un fluido o en un filtro matriz.
- El ángulo de impactación.

- El tiempo de muestreo.

El factor más determinante para la eficiencia es el clima cuando se realiza el muestreo, ya que se pueden capturar partículas de diferentes tamaños sin olvidar que se tienen partículas con masa suficiente para pasar a través de la zona de influencia sin que terminen completas. Se debe asumir que ningún método de muestreo da un 100% de eficiencia.

Existe otra clasificación de muestreadores:

1. Por impactación, colectan los microorganismos del aire sobre una superficie sólida o semisólida.
2. Burbujeantes, colectan las partículas en un medio líquido.

4.1) Exposición de placas.

Las placas con medio de cultivo se exponen al ambiente y por sedimentación se recolectan los microorganismos en ellas y son generalmente consideradas indicadores cualitativos de la calidad del aire, pero no se tiene aplicaciones cuantitativas. Normalmente no se utilizan para determinación directa del aire por unidad de volumen, a menos que la velocidad, el volumen de aire y la superficie de exposición sean predecibles y consistentes para cada evento de muestreo.

VENTAJAS: se utiliza por su bajo costo, fácil uso, se puede muestrear con diferentes medios selectivo, varias placas simultáneamente, es representativo de contaminación real e interfiere menos con la laminaridad del aire que el muestreo activo.

DESVENTAJAS: el tiempo de exposición depende del área, (p. ej. Campana de flujo laminar) Fig. 1, no está relacionado con el volumen de aire, deshidratación del medio que puede influir en el recobro de microorganismos, se colectan

comúnmente microorganismos grandes, la eficiencia se ve afectada por la velocidad, dirección y movimientos del aire.



Figura 1. Exposición de placas en campana de flujo laminar.

4.2.) Muestreadores con abertura de agar (slit-to-agar, slit sampler).

En el equipo (New Brunswick Scientific Co. Edison, N) es un muestreador de tipo impactador donde la placa de agar de 150 mm rota lentamente bajo la abertura, creando una distribución de las partículas viables sobre la superficie de agar, con la rotación de la placa se llevan dentro por un mecanismo de reloj con movimientos constantes, se obtiene la cuenta de colonias que se relacionan el tiempo de muestreo. Fig. 2

Este es muy útil cuando se desea determinar la fuente de contaminación, ya que cuando registra cuentas de microorganismos se sabe que actividad se está realizando. Este muestreador necesita ajustar la distancia entre la abertura con la superficie de agar. Esta acción evita que se llene la placa de cultivo con cantidades específicas de agar, solo se debe asegurar que sea constante la distancia entre la abertura y el agar.

VENTAJAS: Es cuantitativo, tiene alta eficiencia de colección 80 L/min, portátil, puede utilizar diferentes medios de cultivo y se puede utilizar para gases comprimidos.

DESVENTAJAS: no apto para áreas con alta concentración de microorganismos, requieren placas de agar de 150mm, necesita fuente de vacío, algunas partes del equipo no pueden ser esterilizadas, es incomodo ya que es muy grande, la alta velocidad de flujo puede interferir con la laminaridad.



Figura 2. Muestreador con abertura para agar.

4.3) Muestreador centrífugo

La versión original es Biotest Reuter centrifugal sampler (RCS) fig, 3, se sabe que es de los muestreadores mas eficientes. Su mecanismo es por impactación ya que las partículas se colectan sobre la superficie del agar por aceleración centrífuga de las aspas. El aire se aspira a una distancia de 40 cm por medio de un extractor, el aire entra al cilindro centrífugo (forma concéntrica) y es puesto en movimiento, así las partículas contenidas en el aire se impactan en la tira de agar y el aire abandona el cilindro en forma de espiral por fuera del cono.

Después del muestreo se remueve la tira con medio de cultivo y se incuba. Los tiempos de colección de la muestra van de 0.5-8 minutos. El flujo es de 40 L/min.

VENTAJAS: Tiene la mayor área de influencia, es portátil, es de precio medio y fácil uso, limpieza y mantenimiento.

DESVENTAJAS: el ángulo de las cuchillas de las aspas se debe revisar frecuentemente, se utiliza un plástico especial para las tiras de agar porque la alta velocidad del flujo de aire a través de ellas produce deshidratación en el mismo. Un mal funcionamiento del impulsor puede romper el flujo laminar del aire, se debe tener un especial cuidado en cuartos limpios.

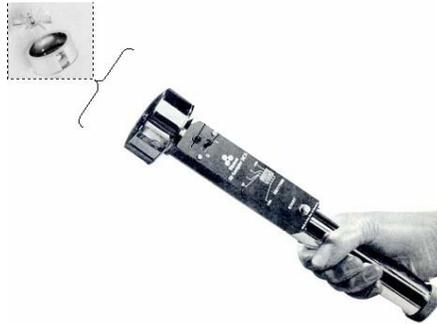


Figura 3. RCS

El RCS fue rediseñado por Biotest (fig. 5) y se introdujo como RCS Plus en 1991. Facilita la separación cuantitativa de los microorganismos contenidos en el aire puede muestrear de 10 a 1000 litros. El aire entra en el rotor que se encuentra en la parte superior del equipo, el ventilador del mismo tiene movimientos de rotación y separa los microorganismos mediante la fuerza centrífuga.

Previene que no haya turbulencia en la que entra del aire ya que el flujo de salida se encuentra en la parte posterior paralela al equipo. Este no rompe el flujo laminar de las áreas, tiene forma aerodinámica, el tiempo y velocidad de muestreo es programable. El escape del muestreador es dirigido fuera del área de influencia. Tiene un flujo de aire constante de 100 L/min a una velocidad del rotor de 8200 rpm.

Se puede muestrear un volumen predeterminado de aire en pies cúbicos o litros cúbicos, o se puede programar de tiempo. Se utiliza la misma tira de agar que el original, se inserta la batería y la cabeza muestreadora. La tira de agar se inserta en las aspas que rotan a la velocidad de muestreo, reduciendo la turbulencia de su antecesor con la nueva tecnología.

VENTAJAS: Es portátil, flexible, necesita poco tiempo de muestreo, su trabajo es independiente de la fuente de poder, se pueden utilizar medios de cultivo selectivos, la cabeza de ensamble se esteriliza por vapor, el flujo de aire es calibrado, mide altos volúmenes de aire y estos también se pueden programar.

DESVENTAJAS: el flujo de muestreo puede variar con el diámetro de las partículas, el tiempo de muestreo no es directamente ajustado, y la tira de agar es muy delgada y fácilmente se deshidrata, hay mucha manipulación de la tira de agar para insertar y removerla.

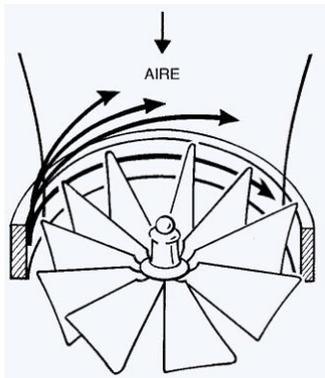


Figura 4. Aspas de RCS



Figura 5. RCS High flow

4.4) Líquido burbujeante (*Liquid impingers*).

El creador fue Greenburg-Smith, funciona burbujeando el aire que va a ser muestreado a través de un medio líquido para capturar los microorganismos viables (Fig. 6). El líquido generalmente usado es solución salina isotónica, búffer de fosfatos o agua estéril. El líquido es filtrado a través de una membrana, está se coloca en una placa con medio de cultivo y después de la incubación se pueden contar los microorganismos recuperados.

Un modelo conocido es AGI-30 (Ace Glass Co., Vineland, NJ) se llena con 20 mL de fluido, cuando el equipo opera la bomba de vacío succiona el aire, las partículas del aire son suspendidas y colectadas en el fluido, el muestreador opera

a 14 L/ min, la pared del cuello del equipo se debe enjuagar para recobrar las partículas viables adheridas a la pared, el cuello funciona como una trampa de partículas grandes alrededor de 5 μ m.

Con este método se debe tener exactitud para el control del flujo de aire a través de la unidad de aire y del tiempo. Se limita el orificio que se usa para el control de flujo de aire pero la fuente de vacío se debe sostener firmemente dentro del orificio de control de aire para ser verdaderamente efectiva.

VENTAJAS: Es efectivo y relativamente simple instalar. La desviación estándar es mucho más alta que otros muestreadores porque los grupos o agregados de microorganismos son fácilmente disgregables y dispersados en el líquido, como consecuencia se cuentan individualmente. Si se tiene una muestra con gran cantidad de microorganismos se puede diluir, este método cuantifica tanto formas vegetativas como esporas, las formas vegetativas sobreviven en medios líquidos.

DESVENTAJAS: La alta velocidad de burbujeo destruye células vegetativas, el manejo durante el muestreo puede causar contaminación, los componentes son de vidrio y se pueden romper fácilmente. Este método tiene una eficiencia moderada, hay interferencia por inclinación espontánea de los microorganismos y por el número de pasos de manipulación necesarios para el proceso de muestreo.

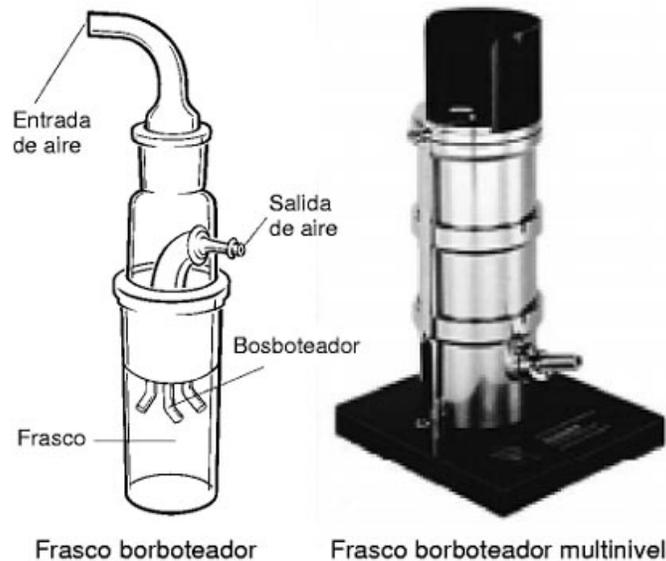


Figura 6. Líquido burbujeante

4.5) Muestreador de Andersen.

Desarrollado por el año 1950 por el Dr. Arie Andersen (Fig. 7). Es un muestreador de alta eficiencia, colecta microorganismos por impactación sobre una superficie con placas de agar colocadas dentro de series de tamices apilados en fases, por lo cual fracciona las partículas colectadas en diversos rangos de tamaños. Cada fase consiste en una placa perforada que es posicionada sobre una placa con medio de cultivo. Una fuente de vacío provee del método de aceleración de aire.

La muestra completa consiste en agregar el número de microorganismos recolectados en cada fase en tamices de diferente tamaño de poro del más grande al más pequeño. Este muestreador produce una distribución de información respecto al tamaño de partículas viables. Es muy eficiente para capturar partículas porque éstas pasan a través de las fases y tienen muchas oportunidades de adherirse al agar. El muestreador colecta el aire con un flujo de $1 \text{ m}^3/\text{minuto}$. El resultado se da en unidades formadoras de colonias (UFC)/volumen muestreado de acuerdo al tamaño de partículas colectadas.

Cuando el aire muestreado tiene gran cantidad de partículas viables existe el riesgo de que impacten muy juntas y se produzca una sola colonia. El tiempo de muestreo recomendado es de 20 a 30 minutos debido a la deshidratación de las placas con medio de cultivo.

Para tener resultados reproducibles la distancia entre cada placa con la superficie del agar debe ser constante, todas las placas deben contener la misma cantidad de agar.

Fase	Colección de partículas por tamaño (μm)
1	Mayores 7.0
2	4.7-7.0
3	3.3-4.7
4	2.1-3.3
5	1.1-2.1-1.1
6	-1.1*

* El límite menor no se conoce

Tabla 1 Colección de partículas con el muestreador de Andersen de seis fases.

VENTAJAS: el muestreador de Andersen de seis fases tiene una eficiencia muy confiable.

DESVENTAJAS: necesita fuente de vacío, cronómetro, es costoso y no es fácil ni rápido su ensamble. Andersen diseño diferentes modelos de dos, seis y una sola fase. Los muestreadores de una y dos fases tienen un manejo más sencillo pero no tienen una alta eficiencia de muestreo. Los poros del tamiz pueden obstruirse cuando se usa en operaciones de llenado de polvos porque el tamaño de poro es muy pequeño.(2)

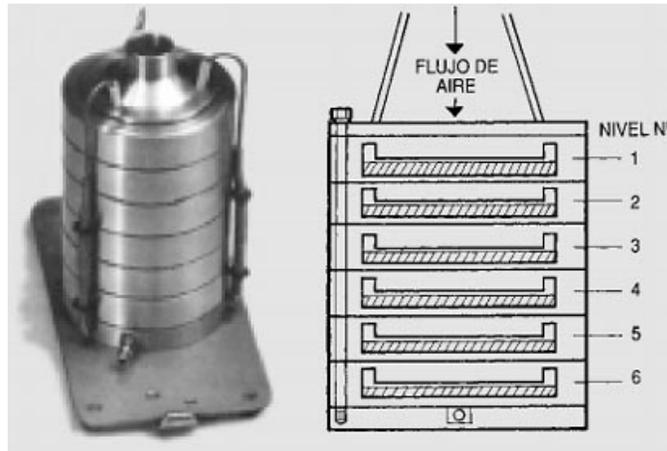


Figura 7. Muestreador de Andersen.

4.6) Impactador en tamiz (sieve impactors).

4.6.1) SAS surface air system

Es un aparato que tiene el principio de impactación. La placa está cubierta con muchas perforaciones colocadas en cuadrícula por donde entra el aire hasta que se impactan la superficie de una placa de agar (Rodac). El flujo de aire es generado por el impulsor de las aspas debajo de la placa. La unidad se opera con una batería, se puede utilizar un trípode para muestreo.

El muestreador SAS (Fig. 8) es similar al Biotest en el establecimiento de parámetros y diseño físico, en la cabeza se usan placas de contacto Rodac para capturar los microorganismos y el ventilador que acelera el aire se localiza debajo de la placa de agar. Se puede transportar y posicionar por delante, detrás, de lado o sostener por el usuario. El escape del aire es fuera del sitio de muestreo. El flujo de muestreo es de $6.4 \text{ pie}^3/\text{minuto}$,

VENTAJAS: es rápido, conveniente, portátil y flexible, la placa perforada puede ser esterilizada por vapor, mide un volumen alto de aire, usa placas de contacto estándar, el flujo de aire es calibrado.

DESVENTAJAS: deshidratación del medio de cultivo donde choca con el aire a través de los pequeños agujeros y el crecimiento de los microorganismos se agrupan en pequeños puntos. La interpretación es difícil en áreas con cuentas altas de microorganismos.

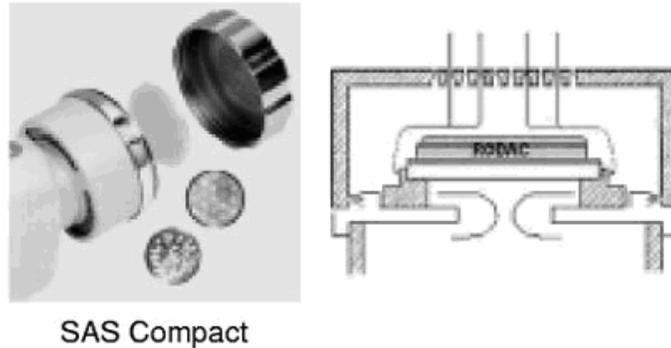


Figura 8. Equipo SAS

4.6.2) MAS-100

El equipo MAS-100 (Fig. 9) se basa en el principio de Andersen, es portátil y especialmente diseñado para muestreo en cuartos limpio. El flujo de muestreo es 100 L/min tiene un anemómetro digital y un sensor de flujo. El sensor se ajusta automáticamente para las diferencias en volumen de agar en las placas con medio, cambios en la densidad del aire y las diferencias entre las tapas individuales perforadas. El volumen de muestreo es configurable entre 0 a 2000 litros. La unidad se puede rotar en diferentes ángulos. El equipo tiene una velocidad de aire horizontal de 0.45 m/ seg. La velocidad de flujo isocinética no causa turbulencia en el flujo laminar. Consta de una pila recargable de níquel cadmio. Puede transferir la información vía PC con un cable especial y un software. (4)

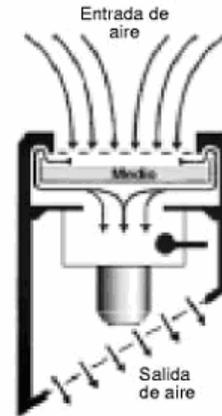


Figura 9. Muestreador MAS-100

4.6.3) M air T

El equipo M air T (Fig. 10) es un analizador de aire con un diseño de cassette exclusivo para determinar la presencia de microorganismos viables de en zonas críticas.

El sistema recoge por impacto los microorganismos en una superficie de agar, los cassettes están listos para usar, prellenados con medio de cultivo, esterilizados con radiación γ y envasados con doble protección.

Volumen de muestra de 1000 L/ <7 min, la velocidad de flujo de 140 L/min en los primeros 500 L y después 180L/min para los siguientes 500 L.

VENTAJAS: muestreador ligero, compacto, fácil de usar, programable, pila de larga duración, temporizador de espera para minimizar el riesgo de contaminación secundaria, recuento simple de colonias por su cuadrícula integrada, resultados rápidos y fiables con recuperación máxima, se puede muestrear hasta 1 m³ de aire, se obtienen resultados reproducibles; uniformidad de la forma superficial del agar entre unidades (5).



Figura 10. M air T

4.6.4) Muestreador de superficie por vacío.

Utiliza una cámara de acero inoxidable que contiene una caja de petri con agar. El muestreo del aire es sobre la superficie de la placa usando una fuente de vacío, las partículas se depositan en la superficie del medio sólido. Es de tamaño pequeño, se puede esterilizar por vapor, se puede utilizar para muestreo de gases comprimidos, el flujo de aire es calibrado, muestrea volúmenes grandes de aire.

4.7) Filtro de gelatina.

Consiste en atrapar partículas viables en una matriz de gelatina por fuerzas electrostáticas. Las partículas se retienen en una estructura muy porosa.

- Método directo. La membrana es inoculada en una placa con agar y se disuelve sobre la superficie del mismo así los microorganismos están en contacto con los nutrientes, se incuba a una temperatura determinada.

- Método indirecto. El filtro de gelatina se disuelve en solución salina estéril, se filtra y el filtrado se añade en el medio de cultivo, este método se utiliza para evaluaciones especiales:
 - cuando hay inhibidores presentes en el aire muestreado (desinfectantes o antibióticos).
 - cuando los microorganismos colectados son incubados en diferentes medios de cultivo al mismo tiempo.
 - cuando se esperan altas cuentas microbianas.

El sistema usado para monitorear bacterias, levaduras y virus del aire en cuartos limpios y sobre sistemas de flujo laminar en condiciones isocinéticas. La velocidad de flujo es de 2.5 m³/ hora a 8.0 m³/ hora. El equipo fue diseñado por Sartorius (Fig. 11)

El filtro de gelatina tiene un tamaño de poro de 3 μm, es soluble en agua, se esteriliza por radiación γ, las condiciones de uso es una temperatura máxima de 30°C con humedad de 85%, la velocidad de flujo de aire/ cm² es de 2.2-3.2 L/min a un diferencial de presión de 0.05 bar.

VENTAJAS: el volumen de aire filtrado puede ser medido, el filtro es soluble en agua, los microorganismos recolectados pueden ser cultivados en diferentes medios de cultivo. El método es muy eficiente, cuantitativo, correlacionable y reproducible y el equipo es fácilmente calibrado por el usuario.

DESVENTAJAS: la membrana de gelatina es propensa a deshidratarse y recuperar humedad un 55% en un periodo de 1 hora de muestreo.(6)



Figura 11. MD8 Muestreador con membrana de gelatina.

4.8) Muestreador microbiano esterilizable en atrio (Sterilizable Microbial Atrium samplers).

Es un equipo nuevo distribuido por Veltek (Fig. 12). Esta unidad utiliza un principio similar al STA y al muestreador de Andersen. El aire pasa a través de los agujeros en la tapa del atrio e impacta en la placa con agar. Esta unidad es ligeramente más grande que las cajas de petri y es sanitizable y autoclaveable. Es muy barato porque necesita cajas petri estándar. Cuenta con una unidad de control que tiene una bomba de vacío y cronómetro para tener un muestreo más flexible. El módulo de control puede estar fuera del área a muestrear. Los atrios pueden ser ajustables con el límite del orificio para utilizar el módulo de control, el usuario puede regular la fuente de vacío y el tiempo de muestreo. Consta de batería portátil, el panel de control exterior es de acero inoxidable. (7)



Figura 12. Muestreador microbiano esterilizable en sitio

5) MONITOREO DE SUPERFICIES

El monitoreo de superficies determina la carga microbiana en paredes, piso, equipo, mobiliario entre otras cosas del área de manufactura que están en contacto con el producto. Este tipo de monitoreo sólo debe realizarse bajo condiciones dinámicas, los sitios de muestreo y la frecuencia debe ser más amplia al inicio de la validación. Los sitios donde los operadores frecuentemente tocan son buenos sitios de muestreo (interfon, cerraduras de puertas) y los lugares que deben ser sanitizados a profundidad (esquinas, debajo de los equipos, retornos de aire). El muestreo no debe efectuarse mientras se realizan operaciones críticas.

5.1) Placas RODAC (Replicate Organism Detection and Counting).

Son cajas de petri típicamente de 50 mm de diámetro, diseñadas y llenadas con medio de cultivo, la superficie del agar tiene una superficie convexa. La capa plástica se retira y la superficie del agar estéril se coloca en la superficie que se desea monitorear. El área donde se muestrea debe ser sanitizada después del muestreo para remover partículas de agar. Las placas son incubadas.

VENTAJAS: es que es cuantitativo, puede ser representativo de contaminación real, se pueden muestrear superficies delgadas, se pueden inactivar desinfectantes agregando al medio de cultivo polisorbato 80 o lecitina.

DESVENTAJAS: es que no se pueden utilizar sobre superficies irregulares, el agar puede deshidratarse, el muestreo es de dos pasos primero la realización del muestreo y segundo retirar los residuos de agar del lugar muestreado.

5.2) Hisopos.

Son hisopos estériles de algodón, dacron, alginato de calcio o de algún otro material. El hisopo se pasa a través del área que se desea muestrear y se inserta en un tubo que contiene el medio de cultivo. Para datos cuantitativos la muestra puede ser añadida a una placa con agar o filtrada.

VENTAJAS: es económico, sirve para superficies irregulares, los hisopos de alginato de calcio se pueden disolver agregando hexametáfosfato de sodio.

DESVENTAJAS: la cuantificación requiere del uso de un área de muestreo estandarizada de 24-30 cm², el uso para cuantificación requiere mucho trabajo y tiempo, la exactitud en cuantificación es altamente dependiente de la técnica de muestreo, requiere mucha manipulación.

5.3) Enjuague.

Este método es el más usado para superficies grandes donde la superficie interior necesita determinar la biocarga, por ejemplo tanques, marmitas, tren de equipo. Se utiliza agua estéril y se pasa a través de la superficie interior y el agua es colectada. Se analiza por filtración para obtener resultados cuantitativos.

VENTAJAS: se utiliza para superficies grandes.

DESVENTAJAS: no tiene muchas aplicaciones, se requiere mucha manipulación, la técnica y el proceso de muestreo puede afectar los resultados.

5.4) Membrana flexible.

El medio es una membrana flexible que puede ser depositado en un sustrato y se utiliza de manera idéntica que las placas de contacto. Las membranas solo definen el área a ser muestreada. La superficie del medio es presionada sobre superficies delgadas. La membrana expuesta se coloca a incubar.

VENTAJAS: es que es cuantitativo, es representativo de contaminación real, se pueden muestrear superficies delgadas.

DESVENTAJAS: no se puede utilizar en superficies irregulares, el medio es húmedo y se debe remover el medio residual.

V. DISCUSIÓN

Se debe tener establecido un programa de monitoreo ambiental, ya que es un requerimiento normativo en México; por otra parte es un instrumento importante para la garantía de calidad ya que éste señala las bases para la realización de los muestreos en el área aséptica, así como los límites de alerta y de acción así como las técnicas y equipos a utilizar durante el muestreo.

Dentro de la industria farmacéutica es difícil tener una sola técnica o equipo de monitoreo ambiental de áreas y superficies, debido a la gran cantidad de actividades que se realizan, además de que un solo método no se puede utilizar para todas las actividades por motivos técnicos.

Para el muestreo de campanas de flujo laminar se utiliza un equipo con filtro de gelatina debido a que es portátil, fácil de manejar, la membrana de gelatina mantiene la humedad en los microorganismos recolectados, no rompe el flujo laminar, la fuente de vacío es sanitizable y tiene extensión que queda fuera del área de muestreo.

Para muestreo de áreas clase 100 fuera de campana de flujo laminar se emplea RCS (reuter centrifugal system) por existir varios proveedores de tiras de medio de cultivo, es portátil, flexible, necesita poco tiempo de muestreo, utiliza baterías recargables, se pueden utilizar diferentes medios de cultivo, el equipo es sanitizable y las partes de él que están en contacto directo con el medio son esterilizables por vapor, tiene un tiempo de muestreo corto y se ajusta la velocidad de flujo, el volumen de aire a muestrear que va de 0 a 1000 litros.

En el caso de superficies lisas, manos, vestido el método más sencillo son las placas de contacto ya que se pueden adquirir fácilmente, están listas para usar y lo más importante es que es un método cuantitativo. Para superficies no lisas la elección es el hisopo por la facilidad de muestreo a lugares de difícil acceso.

Para equipos depende el tipo de superficie que se debe muestrear se elige el método de muestreo con hisopo de alginato o por enjuague.

No obstante, la persona que desee implementar estas técnicas y equipos dentro de un programa de monitoreo ambiental, deberá tener en cuenta que cada técnica y equipos de muestreo tienen sus ventajas y desventajas.

V. CONCLUSIONES

El establecimiento de un plan de monitoreo ambiental dependerá de las necesidades de cada industria farmacéutica, teniendo en cuenta los antecedentes de datos obtenidos anteriormente para establecer los sitios de muestreo, los límites de alerta y de acción, el mejor medio de cultivo a utilizar, teniendo siempre en cuenta que la finalidad del muestreo es proveer datos interpretables que puedan ayudar a identificar los problemas potenciales de contaminación asociada a los procedimientos, equipos y materiales específicos.

Con esto se pretende que el muestreo sea una herramienta para identificar cualquier contaminación que ponga en riesgo la calidad de un producto, así como el origen de tal contaminación, teniendo así información suficiente que nos ayude a garantizar que el producto manufacturado cuenta con las características mínimas indispensables para ser usado en un paciente humano.

Durante el desarrollo de este trabajo se dieron a conocer los diferentes métodos y equipos de monitoreo ambiental tanto de aire como de superficies, cabe recordar que la gama de procedimientos e instrumentos que son útiles para este propósito es amplia y que la elección dependerá de las necesidades de las diferentes áreas y procesos así como la cantidad de recursos que tengamos disponibles para tal finalidad.

VI. BIBLIOGRAFÍA

1. Carleton, F. and Agalloco, J., Validation of Pharmaceutical processes, sterile products., 2da. Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1999)
2. Carlberg, D., Cleanroom microbiology for the non-microbiologist., Interpharm Press, Inc, USA (1995)
3. Zink K., Monitoreo ambiental propósito, filosofía y procedimientos., Asociación Farmacéutica Mexicana, Curso, 1998.
4. <http://www.merck.htm>
Consultado 14 Dic 2007
5. <http://www.biopore.htm>
Consultado 14 Dic 2007
6. Herbing, E. and Pendlebury D., Validating the Microorganism content of clean room air with the gelatin membrane filter method., Sartorius, Germany
7. <http://www.yourcleanroomsupplier.htm>
Consultado 20 Ene 2008
8. Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
9. Microbiological Evaluation of clean rooms and other controlled environments (1116). , United States Pharmacopeia 30, National Formulary 25, 2008.
10. Standards for classification of cleanrooms, 2005
11. Fundamentals of environmental monitoring program, Technical report No. 13, PDA, Septiembre - octubre 2001
12. Guidance for Industry, Steril drug products produce by aseptic processing-current Good Manufacturing Practice, USA, September 2004.