CALIDAD MICROBIOLÓGICA DE PRODUCTOS DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA, COSMÉTICA Y VETERINARIA EN AQM. SAS DE LA CIUDAD DE BOGOTÁ.

TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE MICROBIOLÓGA

MARÍA DEL PILAR ÁLVAREZ OJEDA

UNIVERSIDAD DE PAMPLONA
FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA
2024

CALIDAD MICROBIOLÓGICA DE PRODUCTOS DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA, COSMÉTICA Y VETERINARIA EN AQM. SAS DE LA CIUDAD DE BOGOTÁ.

MARÍA DEL PILAR ÁLVAREZ OJEDA

TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR POR EL TÌTULO DE MICROBIÓLOGO

Tutor académico
(Mba MSc. Biología Molecular y Biotecnología) DÉBORA ELIZABETH HERNANDEZ PÉREZ.
Tutor empresarial
(Mba) MARIA FERNANDA GARCIA.

UNIVERSIDAD DE PAMPLONA
FACULTAD DE CIENCIAS BASICAS
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA
2024

Nota de Aceptación

Presidente del Jurado

Jurado

Jurado

PAMPLONA, NORTE DE SANTANDER 05/03/2024

DEDICATORIA.

A Dios, a mis padres.

AGRADECIMIENTOS

Principalmente a Dios, a AQM SAS por confiar en mis capacidades y permitirme desarrollar mis pasantías en sus instalaciones y a la Universidad de Pamplona por lo aprendido.

Contenido

Introducción **11**

Objetivos **14**

Objetivo General. **14**

Objetivos Específicos. **14**

Justificación **15**

Marco Referencial **16**

Marco Legal **16**

Antecedentes **18**

Marco Teórico **19**

Control De Calidad En Productos Farmacéuticos, Cosméticos Y Productos Farmacéuticos De Uso Veterinario 19

Productos Farmacéuticos 20

Agua 20

Agua A Granel (Para Fabricación) 20

Agua Potable 21

Otras Aguas 21

Productos A Granel 21

Producto Terminado 21

Productos Cosméticos 22

Productos Farmacéuticos Veterinarios 23

Anabólico Veterinario 23

Antiparasitarios Avícolas Orales 23

Pruebas De Eficacia: Productos Multidosis 23

Farmacopeas 24

Microorganismos De Relevancia En El Control De Calidad De Productos Farmacéuticos, Cosméticos Y Veterinarios. **24**

Microorganismos Indicadores 24

Microorganismos Patógenos 25
Escherichia coli 25
Salmonella spp. 25
Pseudomonas aeruginosa 26
Staphylococcus aureus 26
Candida albicans 27
Aspergillus brasiliensis 27
Bacterias Gram Negativas Bilis Tolerantes (Enterobacterias) 27

Metodología 28

Análisis De La Calidad Microbiológica De Productos A Granel Y Productos Terminados No Estériles De La Industria Farmacéutica, Cosmética Y Veterinaria. 28

Preparación De La Muestra Y Determinación De Mesófilos Aerobios, Mohos Filamentosos Y Levaduras. 28
Detección De Patógenos Según El Capítulo 62 De La USP 2023 29

Determinación De Eficacia De Conservantes En Productos Multidosis Mediante Pruebas De Eficacia Antimicrobiana. 30

Estandarización De Cepas De Prueba 31
Inoculación Del Producto Para Realizar La Prueba De Eficacia De Conservantes De Productos Multidosis. 32

Determinación De Calidad Microbiológica De Aguas De Fabricación/Proceso..... 32

Verificación De La Aptitud De La Calidad Microbiológica Ambiental De Áreas De Procesamiento De Matrices Farmacéuticas De Uso Humano y Animal Y De Productos Cosméticos. 33

Cronograma 34

Resultados Y Discusión 35

Calidad Microbiológica De Productos A Granel Y Productos Terminados No Estériles De La Industria Farmacéutica, Cosmética Y Veterinaria. 36

Determinación Efectividad Del Conservante De Productos Multidosis Mediante Pruebas De Eficacia Antimicrobiana. 44

Determinación De Calidad Microbiológica De Aguas De Fabricación/Proceso..... 50

Verificación De La Aptitud De La Calidad Microbiológica Ambiental De Áreas De Procesamiento De Matrices De Productos Farmacéuticos, Cosméticas Y Productos Farmacéuticos veterinarios. 53

Conclusiones 56

Recomendaciones 57

Referencias 58

Lista de tablas.

Tabla 1. El cronograma adjunto ilustra la secuencia y la duración de las tareas necesarias para completar el proyecto 34

Tabla 2 . Matrices analizadas. 35

Tabla 3. Limites microbianos según normativa aplicable para cada forma farmacéutica 37

Tabla 4. Resultados de recuento para productos a granel. 38

Tabla 5. Resultados de recuento de producto terminado. 41

Tabla 6. Clasificación y criterios de aceptación prueba de eficacia antimicrobiana USP 51 .. 44

Tabla 7. Resultados para producto de categoría 1 45

Tabla 8. Resultados para producto de categoría 2 46

Tabla 9. Resultados para producto de categoría 3 47

Tabla 10. Resultados para producto de categoría 4 48

Tabla 11. Especificaciones para cada tipo de agua y la normativa aplicable 51

Tabla 12. Resultados de análisis de aguas de procesos por medio de método de filtración por membrana. 52

Tabla 13. Resultados controles ambientales de áreas limpias 54

RESUMEN

En la actualidad para la industria farmacéutica y cosmética, constituye una necesidad imperiosa ofrecer a sus consumidores productos que no representen un riesgo para su salud, lo que implica que estos se encuentren libres de contaminación física, química y/o microbiológica. En tal sentido, la garantía de la seguridad para el uso de estos productos se encuentra condicionada tanto por los análisis fisicoquímicos como por los análisis microbiológicos; estos últimos buscan detectar riesgos biológicos antes de su comercialización. El riesgo biológico por contaminación microbiana puede presentarse a lo largo de la línea de producción, involucrando, entre otros aspectos, agua de fabricación, de proceso, y ambientes de procesamiento. Así mismo, es importante asegurar que los conservantes en los productos farmacéuticos y cosméticos estén cumpliendo su función. Los objetivos de este trabajo fueron determinar la calidad microbiológica de diferentes muestras de productos farmacéuticos y cosméticos, aguas de fabricación y ambientes, comparando con las especificaciones respectivas establecidas por la Farmacopea de Estados Unidos (USP) y Farmacopea Británica (BP) estableciendo, además, la efectividad de los conservantes en estos productos mediante la realización de la prueba de eficacia de conservantes. Los resultados mostraron que las muestras analizadas de productos farmacéuticos cumplieron con los estándares microbiológicos establecidos por la USP 1111, y los productos cosméticos cumplieron los lineamientos de la Resolución 2120 de 2019 de la Secretaría General de la Comunidad Andina de Colombia. Por su parte, los productos farmacéuticos veterinarios y homeopáticos cumplieron con las especificaciones de la BP, apéndice XVI H sección C y XVI H sección B, respectivamente. Los resultados de la prueba de conservantes en muestras de productos farmacéuticos y cosméticos analizados, demostraron que los conservantes cumplieron su eficacia de acuerdo con la USP 51; adicionalmente, los resultados de las pruebas microbiológicas de muestras de agua de fabricación/proceso se ajustaron a lo dispuesto en la NTC 5395 de 2005 para agua potable y USP 1231 para agua tipo I, tipo II. Finalmente, se verificó la aptitud microbiológica ambiental de las áreas de procesamiento de matrices farmacéuticas, cosméticas y productos de uso veterinario, al cumplir los estándares establecidos por la ISO 14644-1 2016.

PALABRAS CLAVE: calidad microbiológica, farmacéuticos, cosméticos, prueba de efectividad, conservantes, agua, control ambiental.

Abstract

Currently, it is an urgent need for the pharmaceutical and cosmetic industry to offer its consumers products that do not represent a risk to their health, which implies that they are free of physical, chemical and/or microbiological contamination. In this sense, the guarantee of safety for the use of these products is conditioned by both physicochemical analyzes and microbiological analyses; the latter seek to detect biological risks before marketing. The biological risk due to microbial contamination can occur throughout the production line, involving, among other aspects, manufacturing water, process water, and processing environments. Likewise, it is important to ensure that preservatives in pharmaceutical and cosmetic products are fulfilling their function. The objectives of this work were to determine the microbiological quality of different samples of pharmaceutical and cosmetic products, manufacturing waters and environments, comparing with the respective specifications established by the United States Pharmacopeia (USP) and British Pharmacopoeia (BP), also establishing, the effectiveness of the preservatives in these products by performing the preservative effectiveness test. The results showed that the analyzed samples of pharmaceutical products met the microbiological standards established by USP 1111, the cosmetic products met the guidelines of Resolution 2120 of 2019 of the General Secretariat of the Andean Community of Colombia, for their part, the products veterinary and homeopathic pharmacists met the specifications of the BP, appendix XVI H section C and XVI H section B, respectively; The results of the preservative test on samples of pharmaceutical and cosmetic products analyzed demonstrated that the preservatives met their effectiveness in accordance with USP 51; Additionally, the results of the microbiological tests of manufacturing/process water samples were in accordance with the provisions of the NTC 5395 of 2005 for drinking water and USP 1231 for type I, type II water. Finally, the environmental microbiological suitability of the processing areas of pharmaceutical matrices, cosmetics and products for veterinary use was verified, meeting the standards established by ISO 14644-1 2016.

KEYWORDS: microbiological quality, pharmaceuticals, cosmetics, effectiveness test, preservatives, water, environmental control.

Introducción

AQM SAS (Análisis Químico y Microbiológico SAS) es un laboratorio que emerge en 1995 como respuesta a las necesidades del mercado en la industria farmacéutica. Desde entonces, AQM SAS ha desempeñado un rol fundamental en la garantía de la seguridad y calidad de una amplia gama de productos (AQM SAS, 2023). La división de microbiología, AQM. SAS se enfoca en la actualidad en evaluar la calidad de materias primas, productos en proceso y productos terminados, abarcando tanto la industria farmacéutica, como la cosmética e industria de productos farmacéuticos veterinarios. Su misión reside en asegurar y apoyar técnicamente las industrias en mención, mediante análisis con personal altamente calificado y tecnología apropiada; lo cual, permita asegurar a sus clientes procesos analíticos que cumplan con los estándares de calidad.

El control de calidad constituye una etapa esencial en todo proceso productivo que, da lugar a garantizar la obtención de productos seguros, eficaces y de alta calidad, como los manufacturados por la industria farmacéutica, veterinaria y cosmética; en los que disminuir y/o eliminar el riesgo biológico microbiano causante de deterioro por consumo de productos, es crucial (Curticăpean, 2022). En tal sentido, los fabricantes de este tipo de productos se encuentran obligados a efectuar actividades para el aseguramiento de la calidad que involucren todas las etapas del proceso, partiendo por los insumos, equipos, materiales, materias primas, materiales de envase, almacenamiento, hasta la distribución (Ravindranath & Mayuri, 2019).

Los medicamentos han sido una de las formas más efectivas de tratar enfermedades y afecciones negativas para la salud de las personas y animales, en el caso de medicamento veterinarios (Organización Panamericana da de la Salud [OPS], 2010). No obstante, estos productos a menudo están asociados con reacciones contraproducentes para los consumidores cuando carecen de Buenas Prácticas de Manufactura, ya que el riesgo de contraer una infección por su uso aumenta, y el deterioro de este antes de finalizar su vida útil genera insatisfacción en el usuario indistintamente si es un producto de uso humano o animal (Osungunna et al., 2016).

Durante el proceso de fabricación de productos farmacéuticos, cosméticos y medicinas veterinarias, puede darse la contaminación microbiana, bien sea por contaminación ambiental, por

uso materias primas deficientes, manipuladores o por contaminación cruzada (GRM, s.f.). A nivel ambiental o contaminación primaria, sobresale la presencia de microorganismos en las áreas de fabricación; con lo cual el aire, polvo, partículas en suspensión y microgotas obran como vehículos de células, endosporas y esporas fúngicas (Denyer y Baird, 2007) . Por su parte, la contaminación cruzada o secundaria obedece al uso inadecuado de equipos e instrumentos, a una sanitización deficiente y a la disposición incorrecta de los mismos en las instalaciones (Van Doorne et al., 2015). De otro lado, la contaminación de las materias primas está dada por mal almacenamiento, embalajes defectuosos, calidad deficiente de los reactivos, transporte y administración del producto. Finalmente; la contaminación por manipuladores puede darse por capacitación deficiente y/o falencias en la aplicación de los protocolos establecidos (Brendan F. Gilmore & Stephen P. Denyer, 2023)

La consecuencia de la contaminación es el deterioro del producto, perdida de eficiencia, actividad terapéutica y de la calidad organoléptica debido a la actividad metabólica de los agentes microbianos, traducido en un riesgo a la salud del consumidor (Van Doorne et al., 2015). Por lo tanto, en el proceso de fabricación de productos de uso farmacéutico, cosmético y de uso veterinario, es imperativo garantizar condiciones asépticas para evitar cualquier riesgo para los consumidores finales (Nájera, G., 2019).

La Farmacopea de los Estados Unidos (USP) representa un compendio oficial que soporta y establece los estándares de calidad física, química y microbiológica para fármacos y excipientes utilizados en medicina humana y veterinaria; además, de proporcionar las metodologías de análisis necesarias para el control de estos productos (Williams. R, 2006).

El análisis microbiológico de productos cosméticos, medicamentos veterinarios y farmacéuticos estériles busca asegurar la total ausencia de recuento de microorganismos mediante pruebas de esterilidad; mientras que, en los productos no estériles, el objetivo es determinar que la biocarga microbiana se encuentre dentro de los límites permitidos y que no haya presencia de microorganismos patógenos. Además de esto, se realizan análisis de endotoxinas de productos estériles y aguas para inyección y pruebas de desafío de conservantes (Nájera, G., 2019). El aseguramiento de la calidad en los laboratorios donde se realizan estos análisis es de suma

importancia puesto que de esto depende la precisión, confiabilidad y puntualidad de los resultados obtenidos (O'Driscoll, s. f.)

De esta manera, el presente trabajo se enfocó en evaluar la calidad microbiológica de diferentes muestras de productos farmacéuticos y cosméticos, aguas de fabricación y ambientes, así como, verificar la efectividad de los conservantes en estos productos.

Objetivos

Objetivo General.

- Evaluar la calidad microbiológica de muestras de productos de la industria farmacéutica, cosmética y formas farmacéuticas veterinarias en AQM SAS, de la ciudad de Bogotá.

Objetivos Específicos.

- Analizar la calidad microbiológica de muestras de productos farmacéuticos no estériles de acuerdo con las especificaciones de la USP 1111, de productos cosméticos según la Resolución 2120 de 2019 de la Secretaría General de la Comunidad Andina y de productos farmacéuticos veterinarios y homeopáticos siguiendo la Farmacopea Británica.
- Establecer la efectividad antimicrobiana de conservantes en productos multidosis basados en la USP 51.
- Determinar la calidad microbiológica de aguas de fabricación/proceso de conformidad a lo dispuesto en la NTC 5395 de 2005 para agua potable y en el capítulo 1231 de la USP 2023 para agua tipo I, tipo II y aguas a granel.
- Verificar la aptitud microbiológica ambiental de las áreas de procesamiento de matrices cosméticas, veterinarias y farmacéuticas con base en la ISO 14644-1 de 2016.

Justificación

La contaminación biológica a causa de la presencia de microorganismos en los preparados farmacéuticos, cosméticos y medicamentos de uso veterinario, representa un riesgo significativo para la salud de los consumidores, tanto en el ámbito humano como animal (Haleem et al., 2015). En respuesta a esta preocupación, surge la necesidad de establecer un compendio que detalle las formulaciones y análisis esenciales para garantizar la calidad y seguridad de estos productos, dando origen a la conocida Farmacopea de los Estados Unidos (USP).

En un contexto en el que la industria farmacéutica humana, veterinaria y cosmética, se enfrenta constantemente al desafío de cumplir con los estándares más exigentes de calidad y seguridad, como los establecidos por la USP 2023; es así, como AQM SAS se destaca como un actor esencial al ofrecer servicios especializados de análisis microbiológico. Lo anterior, mediante la verificación de la inocuidad de las muestras remitidas para análisis; un proceso fundamental para cumplir con los rigurosos estándares de calidad de la industria regidos por la Farmacopea de los Estados Unidos como normativa regente.

Para respaldar eficazmente la integridad de estos análisis, AQM garantiza la validez y confiabilidad de los resultados entregados a sus clientes gracias a la verificación de cada una de las técnicas validadas por las Farmacopeas autorizadas en Colombia. A su vez, verifica o refuta la inocuidad de los productos farmacéuticos, cosméticos y fármacos veterinarios sometidos a procesamiento. El cumplimiento de los estándares de seguridad y calidad de estos productos, contribuye significativamente a fortalecer la reputación de las empresas en un mercado altamente competitivo. En tal sentido, la trazabilidad completa de los análisis microbiológicos se erige como componente indispensable para proporcionar respaldo y confiabilidad a los resultados emitidos. De este modo, mediante este trabajo, se expone el rol esencial que desempeña AQM en las industrias farmacéutica, cosmética y veterinaria, al propender procesos analíticos microbiológicos que obedecen a las demandas regulatorias, y al mismo tiempo contribuyen de forma significativa a la satisfacción del consumidor

Marco Referencial

Marco Legal

La USP por sus siglas en inglés (United States Pharmacopeia) publicada en conjunto con "National Formulary" bajo las siglas **USP_NF 2023**; es una organización sin ánimo de lucro que divulga anualmente los compendios donde se establece parámetros y criterios de calidad, pureza y fiabilidad de los preparados farmacológicos de venta libre y receta. Los laboratorios, ya sea de fabricación de fármacos, cosméticos o productos farmacéuticos de uso veterinarios o laboratorios de control de calidad farmacéutica tienen como norte las directrices establecidas por USP y la farmacopea británica (BP) del año en vigencia, para desarrollar los análisis y pruebas para la calidad microbiológica de los productos (Cohen, 2008)

La guía publicada por la FDA (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION) en 2014, hace referencia a los atributos microbiológicos que deben tener los productos farmacéuticos e indica que estos deben hacerse en función del uso al que está destinado el producto, su naturaleza o el peligro potencial que representa al usuario. También menciona que las instalaciones de los laboratorios de control, deben imitar las condiciones de esterilidad en las cuales un producto es fabricado (FDA, 2014).

Por otra parte, en el manual publicado por la OMS (Organización Mundial de La Salud) (2006) se dictan las directrices implementadas en la industria, advierte que la inspección farmacéutica se entiende como el monitoreo a la calidad de los productos hasta los canales de distribución; es decir, desde la fabricación hasta la comercialización. El muestreo es fundamental para determinar la aptitud de los productos farmacéuticos, verificando así su cumplimento con los lineamientos de los programas nacionales aplicables de vigilancia de la calidad en productos liberados al mercado. Este procedimiento debe ser realizado por organizaciones gubernamentales, clientes que adquieren el producto o fabricantes (OMS 2006).

La legislación colombiana en referencia al control de calidad de productos cosméticos, farmacéuticos y productos farmacológicos veterinarios cuenta con decretos, normas y leyes que orientan a empresas y personal encargado de certificar la inocuidad de los mismos, partiendo del

Decreto Reglamentario del Régimen de Registros y Licencias, Control de Calidad y Vigilancia Sanitaria 677 de 1995 del Ministerio de Salud y Protección Social, que establece los requisitos y condiciones para la producción, comercialización, importación, exportación, envase, procesamiento y venta de medicamentos, cosméticos, preparaciones farmacéuticas a base de recursos naturales, productos de aseo, higiene y limpieza; y otros productos de uso doméstico en Colombia.

La Resolución 3619 de 2013 del Ministerio de Salud y Protección Social, estipula las Buenas Prácticas de Laboratorio de control de calidad de productos farmacéuticos y el Decreto 549 de 2001 del Ministerio de Salud y Protección Social para la obtención del certificado de BPM (Buenas Prácticas de Manufactura), dichas normativas son reguladas y supervisadas por INVIMA quien también, otorga el certificado de Buenas Prácticas de Laboratorios. También en Colombia se cuenta con la Resolución 3166 de 2015 del Ministerio de Salud y Protección Social, que implementa el estándar de datos para medicamentos de uso humanos y la Resolución 1403 de 2007 del Ministerio de la Protección Social, que determina el modelo de Gestión del Servicio Farmacéutico, condiciones esenciales y procedimientos.

AQM SAS tiene como referencia la USP 2023; además, se rige por normas como la ISO 9001:2015 siendo está la norma que garantiza que los servicios ofrecidos están basados en un sistema de gestión de calidad (SGC), posee certificado ICA como laboratorio de control de calidad de medicamentos veterinarios, y pertenece a la Red Distrital de Laboratorios de Medicamentos en el marco del Decreto 2323 de 2006 del Ministerio de Salud y Protección Social, que garantizan su adecuado funcionamiento y operación en las líneas estratégicas del laboratorio para la vigilancia en salud pública, la gestión de la calidad, la prestación de servicios y la investigación. Así mismo, se rige por la Resolución 1619 de 2015 del Ministerio de Salud y Protección Social, que establece el Sistema de Gestión de la Red Nacional de Laboratorios en los ejes estratégicos de Vigilancia en Salud Pública y de Gestión de Calidad.

Concretamente para los diferentes tipos de muestras analizadas en este trabajo se tuvieron en cuenta las siguientes normativas:

Las metodologías para la realización de los análisis para productos no estériles, se tomaron del capítulo 61 de la USP 2023, y para los microorganismos específicos de productos farmacéuticos no estériles, se utilizó como referencia el capítulo 62 de la USP 2023.

Para los criterios microbiológicos de productos farmacéuticos no estériles se tuvo en cuenta la USP 1111; y para el criterio de aceptación para el agua utilizada en la industria farmacéutica, se tomó como referencia el capítulo 1231 de la USP 2023 y para agua potable la ISO 3695:1996 que establece las especificación y métodos de ensayo para agua de uso en el laboratorio. Entre tanto, para productos cosméticos, se tuvo como referente la Resolución 2120 de 2019 de la Comunidad Andina, que en el capítulo II dicta los límites de aceptación para los cosméticos que fueron objeto de estudio. Para el caso de medicamentos veterinarios y homeopáticos, se tomó como referencia la BP (British Pharmacopeia), para productos farmacéuticos de uso veterinarios se utilizó como guía el apéndice XVI H sección C y para homeopáticos el apéndice XVI H sección B. Por otra parte, los límites recomendados para contaminación microbiológica ambiental fueron tomados de la ISO 14644-1 2016.

Antecedentes

La farmacovigilancia hace referencia a las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de las afecciones de salud asociadas con los medicamentos (OPS s.f). La primera ley aprobada sobre alimentos y cosméticos se presentó el 1938 en Estados Unidos después de una intoxicación masiva por sulfanilamida utilizada en 1937 como jarabe para la tos, cambiando después de este accidente la visión de los medicamentos, a los que en años anteriores no se les realizaban ni requería pruebas de toxicidad antes de su comercialización (Maza, 2019).

Poco después en 1953 se presentó un nuevo percance relacionado con la escasa vigilancia de los medicamentos conocida como la catástrofe de la talidomida, fármaco utilizado como tratamiento de las náuseas matutinas durante el embarazo, provocando malformaciones en las madres gestantes que consumieron este fármaco (Palacios, 2021).

En 1968 con el fin de documentar la mayor cantidad de informes sobre las afecciones relacionadas con el uso de fármacos, se implementó un monitoreo internacional de medicamentos por el gobierno sueco, que a día de hoy fue desarrollándose como farmacovigilancia (Pro phatma reasearch organization, 2023).

En Colombia se cuenta con un programa de farmacovigilancia a cargo de instituto INVIMA desde el año 1997 (Barona et al., 2020), que tiene como objetivo realizar una veeduría de los medicamentos que son comercializados determinando su seguridad (Invima s.f).

En 1997 se creó un programa conocido como "tarjeta azul" llamado Formato de Reporte de Eventos Adversos a Medicamentos (FORAM), posteriormente; en el año 2004 la OMS reconoció el programa "tarjeta azul" como iniciativa nacional colombiana de farmacovigilancia, por lo que obtuvo una membresía como país miembro del programa de farmacovigilancia, iniciando con reportes de casos RAM (Reacciones adversas a medicamento) (Calderón, 2011).

Marco Teórico

Control De Calidad En Productos Farmacéuticos, Cosméticos Y Productos Farmacéuticos De Uso Veterinario

En la fabricación de productos farmacéuticos de uso humano, formas farmacéuticas para el uso en animales o la fabricación de productos cosméticos, el control de calidad es un aspecto importante para garantizar que estos no repercutan negativamente en la salud del consumidor (World Health Organization [WHO] 2007). El control microbiológico de los productos farmacéuticos se realiza con la finalidad de minimizar o eliminar los riesgos a la integridad de los consumidores, para garantizar la seguridad, eficacia y calidad; siguiendo los requisitos de las entidades de control. Como es mencionado por Wilder, C. N. y colaboradores (2022) "La seguridad y calidad de los productos empieza desde las materias primas, pasando por equipos, superficies de trabajo, manipuladores y preparaciones finales de la producción, cuantificando la microbiota presente" (pág. 1).

Productos Farmacéuticos

Acorde a la OMS, los productos farmacéuticos son medicinas o preparados utilizados en la medicina moderna para prevenir, tratar o curar enfermedades en la población (OMS, s.f). Los productos farmacéuticos pueden clasificarse de diversas formas, ya sea por su presentación, su función, si son estériles o no, o por la vía de administración. No obstante, a nivel general los fármacos pueden dividirse en medicamentos y cosméticos, siendo los primeros de carácter medicinal utilizados para prevenir, tratar o curar enfermedades en humanos o animales; mientras que, los cosméticos engloban una gran cantidad de productos entre los que se pueden encontrar: productos para la piel, protectores solares, maquillaje; entre otros (Sabater I y Mourelle L 2013).

Todo producto farmacéutico conlleva un proceso para su fabricación que consta de diferentes etapas, iniciando con la recepción y procesamiento de las materias primas como componentes químicos, soluciones, conservantes, agua y envases que deben garantizar tener una higiene estricta, someterse a pruebas microbiológicas que certifiquen su calidad y correcto almacenamiento de las mismas (Olaya et al., 2006).

Agua

El agua es un líquido traslucido, incoloro utilizado como materia prima, ingrediente inactivo, y al ser un solvente universal, permite la disolución de las formulaciones de los ingredientes farmacéuticos activos (API, por sus siglas en inglés) (Mistry et al, 2018). En el capítulo 1231 de la USP 2023 se clasifica el agua para uso farmacéutico en 4 matrices: aguas a granel, aguas estériles, agua potable y otras aguas. Las aguas analizadas en el desarrollo de este trabajo son en su mayoría, aguas a granel, agua potable y otras aguas.

Agua A Granel (Para Fabricación)

Se clasifica como agua a granel o agua para fabricación al tipo de agua que se produce en la planta de producción, y aún no está involucrada en los procesos de fabricación o productos de las formas farmacéuticas (Bifar, 2021). En esta clasificación se encuentra el agua purificada utilizada en la

limpieza de equipos, y producción de productos no parentales y el agua para inyección para productos parentales; es decir, aquellos productos que se ministran mediante inyecciones a través de la piel (USP 2023 capitulo 1231).

Agua Potable

Agua adecuada y segura para el consumo; en la industria farmacéutica es el tipo que agua que se utiliza para la fabricación de farmacéuticos a granel (FDA, 2014) es decir, productos que requieren ser acondicionados para convertirse en un producto final (OAS, 2002).

Otras Aguas

Agua con otros niveles de calidad y otros usos especiales, como análisis y lavados de equipos (USP 2023 capitulo 1231). El agua destilada (Tipo II) obtenida de fuente de agua potable por medio de osmosis inversa, puede contener contaminantes y recuento de aerobios mesófilos, mohos filamentosos y levaduras, no superior a las 1000 UFC/100 mL, y utilizada para realizar análisis fisicoquímicos o reconstitución de los medios de cultivo (Merck, s.f). Según la ISO 3696 de 1995, el agua recién destilada (Tipo I) se obtiene por doble proceso osmosis inversa a partir del agua tipo II, que se utiliza en los procesos de fabricación de productos farmacéuticos. Debe usarse rápidamente; y cumple con calidad USP, es decir; de mayor pureza sin contaminantes biológicos o químicos para no interferir en los procesos en que se utiliza como HPLC.

Productos A Granel

El producto a granel es entendido como un producto que se encuentra en una etapa intermedia de producción, y está listo para ser envasado y rotulado en su presentación final lista para el comercio (Tomazzini, 2022).

Producto Terminado

Un producto terminado es aquel que ha finalizado todo el proceso de producción incluido envasado y etiqueta, y se encuentra listo para su comercialización y uso como lo son: bloqueadores solares, tabletas, ungüentos; entre otros (INE, s.f).

Productos Cosméticos

Según el Decreto 677 del 1995 los cosméticos es una formulación tópica, se basa en principios científicos, diseñada para el cuidado y la mejora de la piel humana y sus anexos. Acción limitada a la superficie cutánea, que no afecta las funciones vitales ni provoca irritación, sensibilización o efectos secundarios indeseables derivados de su absorción sistémica.

Protector Solar

Los protectores solares son productos aplicados sobre la piel, pueden estar en diferentes presentaciones y en su formación contiene ingredientes que tienen la capacidad de reducir los efectos nocivos de la radiación solar (Shalka y Silva, 2011).

Jabones

El jabón es un tensioactivo utilizado para la limpieza de la piel y algunos con acción antibacteriana. Su composición está dada por una cadena larga de ácidos grasos, sales alcalinas y en los casos particulares, contienen triclosán o carbalino, inhibidores del desarrollo de bacterias (Mukhopadhyay, 2011).

Cremas Corporales

Las cremas corporales también llamadas humectantes, son productos dermocosméticos de aplicación tópica con la función de mantener el equilibrio hídrico, aumentando y manteniendo el contenido de agua de la piel (Harwood et al., 2022).

Productos Farmacéuticos Veterinarios

Los productos farmacéuticos de uso veterinario, son medicamentos suministrados para prevenir, tratar o controlar una afección de la salud del animal, para variar funciones orgánicas o aumentar la capacidad productora (ICA, 2007).

Anabólico Veterinario

Un anabólico veterinario es conocido como esteroideos utilizados para mejorar el rendimiento y apariencia de los animales, aumentando la fuerza y la ganancia muscular (Carreño, s.f)

Antiparasitarios Avícolas Orales

Un antiparasitario avícola es una sustancia utilizada para combatir las infecciones causadas por parásitos en aves que no representan un daño para el huésped, pero si para el parasito. Se suministra de forma oral por medio del suelo donde permanecen o en los piensos de los cuales de alimentan (Bowman, 2013).

Pruebas De Eficacia: Productos Multidosis

Según el capítulo 51 de la USP 2023, esta prueba es realizada para demostrar la eficacia de los conservantes agregados a las formulaciones farmacéuticas de uso humano. Esta prueba es realizada al producto terminado, es decir, en su envase original, sellado y listo para la distribución. Los

productos objeto de este tipo de análisis se pueden clasificar en categoría 1, 2, 3 o 4 de acuerdo a la USP capítulo 51.

Farmacopeas

La farmacopea es un compendio de recetas farmacológicas que oficialmente recibió el nombre de Recetario florentino, y que con el pasar de la historia se configuró su nombre a Farmacopea. Existen farmacopeas adaptabas para cada país donde se especifican normas, monográficas, descripciones de calidad física, química y microbiológicas de los componentes implicados en una formulación farmacológica (Brown y Marques, 2013). Diferentes países han publicado sus propias farmacopeas, como es el caso de Estados Unidos, Reino Unido y en América países como Argentina, México, y Venezuela (Gabil, 1933). En Colombia al no tener una farmacopea propia, en el artículo 2.2 del Decreto 677 de 1995, se dicta que las permitidas en el país son: Estados Unidos de Norteamérica (USP), Británica (BP), Codex Francés, alemana (DAB), europea e Internacional (OMS) o la que en su momento rija para la Unión Europea.

Microorganismos De Relevancia En El Control De Calidad De Productos Farmacéuticos, Cosméticos Y Veterinarios.

Microorganismos Indicadores

Los microorganismos indicadores son organismos que pueden ser utilizados para evaluar la aptitud microbiológica de las medidas de control de los procesos de fabricación, estimando la microbiota contaminante, sin especificar los géneros. La existencia de estos organismos puede indicar la presencia de patógenos, lo que conlleva a un deterioro, alteración y/o acortamiento de la vida útil de un producto (Karanan et al., 2018).

Los microorganismos indicadores pueden dividirse en 3 grandes grupos: aerobios mesófilos los cuales crecen a temperaturas entre los 25ºC y 40ºC y tienen la capacidad de crecer en un medio sin exigencias nutricionales; los mohos filamentosos y levaduras que tiene una temperatura óptima

de 25°C, y los microorganismos patógenos que advierten inadecuadas prácticas higiénicas (Cerra et al., s.f).

Microorganismos Patógenos

Los microorganismos patógenos son aquellos microorganismos, como bacterias, mohos filamentosos, levaduras y virus que poseen ciertas propiedades de virulencia que provocan enfermedades a animales, plantas y humanos (Casadevall y Pirofski, 2002). La detección de patógenos es de suma importancia en los productos farmacéuticos humanos o de uso animal y en cosméticos, ya que puede presentarse contaminación a lo largo de la cadena productiva y causar el deterioro o pérdida de todo un lote de producción, o peor aún, causar enfermedades a los consumidores finales del producto (Karanam et al., 2008).

Escherichia coli

Escherichia coli, comúnmente llamada *E. coli,* es una bacteria que fue aislada inicialmente por el alemán Echerich en 1885 el cual demostró que habita en el colon de forma natural. Se caracteriza por ser un bacilo Gram negativo no productor de esporas, indol positivo, fermentador de glucosa, aerobio mesófilo, su temperatura optima de crecimiento es de 37º C; en 1919 se le denomino definitivamente como *Escherichia,* rápidamente se convirtió en género de la familia de las *Enterobacteriacea* (Cabarcas, 2018). *E. coli* pertenece a la familia de las *Enterobacteriaceae,* con más de 700 serotipos identificados, que van desde variedades que causan diarreas leves, hasta cepas que pueden causar la muerte (Departamento de Salud de Minnesota, 2022). *E. coli* se encuentra comúnmente en las heces, por este motivo encontrar esta bacteria es una preparación farmacéutica es un indicador de contaminación fecal del producto (Abu-Sini et al., 2023).

***Salmonella* spp.**

La bacteria *Salmonella* spp es un bacilo Gram negativo que hace parte de la familia *Enterobacteriaceae,* mesófilo, anaerobio facultativo, flagelado, catalasa positiva, oxidasa e indol negativo, fermentador de glucosa. Descrito por primera vez en 1880, es de las enterobacterias con más serotipos (ICA, s. f.). Esta bacteria puede propagarse por agua contaminada, personas enfermas, animales y alimentos, causando diarrea con sangre, fiebre y cólicos estomacales (CDC, 2023). En preparaciones farmacéuticas se ha reportado brotes en ingesta de tabletas para tiroides en pacientes hospitalizados (Abd-Allah, 2008).

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa o *P. aeruginosa* es un bacilo Gram negativo, monoflagelado, anaerobio mesófilo, catalasa y oxidasa positivo, productor de pigmento azul verdoso, posee varias rutas metabólicas y genes que le confieren la capacidad de adaptabilidad superior, muchos factores de virulencia y resistencia a antibióticos (Ochoa et al., 2013). Este patógeno oportunista formador de biopelículas, presenta un gran reto para su erradicación en personas que presenten infección (Wu et al., 2015). *Pseudomonas aeruginosa* puede encontrarse en el ambiente, el suelo o el agua, causa infecciones en sangre, pulmones o puede contaminar heridas de una cirugía (CDC, 2019). Fue declarada por la OMP como bacteria multirresistente ((Panamerican Health Organization, 2021). *P. aeruginosa* es además capaz de sobrevivir en ambientes adversos, desarrollar de enfermedad en pacientes inmunocomprometidos y crear biopelículas con alta resistencia antimicrobiana (Burrows, 2018).

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus o *S. aureus* fue descrito por primera vez en 1880 por Alexander Ogston, *S. aureus* es un coco Gram positivo, anaerobio facultativo, no productor de esporas e inmóvil, catalasa positiva, oxidasa negativa, fermentador de manitol, habitante normal de piel y mucosas humanas, considerado como patógeno potencial causante de numerosas infecciones en humanos y animales (Cervantes-García et al., 2014). *Staphylococcus aureus* es un patógeno que causa afecciones en la piel tejidos blandos, osteomielitis y más graves como la endocarditis (Camarera y Sánchez, 1999).

Candida albicans

El microorganismo *Candida albicans* es una levadura con reproducción asexual por germinación mediante blastoconidias. Causa diferentes infecciones en mucosas de individuos sanos e infecciones sistémicas potencialmente mortales en pacientes con sistema inmune comprometido (Pineda-Murillo & Rosio, 2017). Las especies de *Candida* spp son las causantes más comunes de enfermedades micóticas, siendo *Candida albicans* la principal causante de candidiasis invasiva (Lee et al., 2020).

Aspergillus brasiliensis

El moho del género *Aspergillus* spp se caracteriza por ser un moho hialino filamentoso, formador de hifas septadas, con reproducción sexual por ascosporas y asexual con formación de conidios, productor de micotoxinas. Macroscópicamente presenta colonias algodonosas con coloración oscura en estructuras aéreas (Insst, 2021). La infección causada por *Aspergillus* spp es llamada aspergilosis presentando síntomas generales para esta infección por hongos es tos o tos con sangre, fatiga, dificultad respiratoria.

Bacterias Gram Negativas Bilis Tolerantes (Enterobacterias)

Si bien no existe una definición ajustada completamente a este grupo de microorganismos, puede entenderse como los microorganismos capaces de crecer en sales biliares y fermentar glucosa, por lo general dentro de esta familia se encuentran las *Enterobacteriaceae*, que presentan crecimiento en agar Violeta Rojo Bilis Glucosa (VRBG) (USP, 2020). Estas bacterias causan infecciones como neumonía, infecciones en heridas y hasta infecciones en el torrente sanguíneo, siendo la mayor de las preocupaciones su alta capacidad de generar resistencia frente antibióticos (CDC, 2011).

Metodología

La metodología aplicada para llevar a cabo los análisis objeto de interés en el presente trabajo en las matrices farmacéuticas analizadas, se soporta en los procedimientos validados por la USP 2023 NF41 y verificadas por AQM SAS.

La preparación de los medios de cultivo empleados en las distintas pruebas de control de calidad realizadas en el laboratorio, se efectuaron bajo indicaciones del fabricante, haciendo uso de agua tipo II puesto que es recién destilada y libre de contaminantes (Difco & BBL, 2009). En cada caso se mantuvo un stock en refrigeración, y se separó una parte representativa por cada lote de medio de cultivo preparado, para realizar la promoción del lote de medio preparado y con ello, garantizar que tiene recuperabilidad idónea para ser utilizado.

Análisis De La Calidad Microbiológica De Productos A Granel Y Productos Terminados No Estériles De La Industria Farmacéutica, Cosmética Y Veterinaria.

Preparación De La Muestra Y Determinación De Mesófilos Aerobios, Mohos Filamentosos Y Levaduras.

Con objeto de analizar la calidad microbiológica de productos a granel, productos terminados no estériles de la industria farmacéutica, cosmética y veterinaria, se procedió a realizar diluciones. Se efectuó una dilución $^{1}/_{10}$ tomando 10g de cada muestra a analizar en 90 mL caldo ST (Soy Trypticase) + *Tween* 80 y para el caso particular de los productos homeopáticos, se tomó una cantidad de 25 g de muestra en 225 mL caldo ST (Soy Trypticase) + *Tween* 80.

Este primer paso permite la recuperación de la carga inicial de microorganismos de las muestras recibidas para control. Inmediatamente después de pesar la muestra en el shott de caldo ST + *Tween* 80, se tomó 1 mL y se sembró por profundidad y por duplicado en agar TSA (Soy Trypticase Agar) para bacterias, y en agar Sabouraud para mohos filamentosos y levaduras; las placas con agar TSA se incubaron a 32 ºC y las cajas de agar Sabouraud a 22 ºC. Pasado ese tiempo se hizo lectura a los 3 días para el recuento de mesófilos en agar TSA, y a los 5 días para

mohos filamentosos y levaduras en agar Sabouraud. Finalmente, se registraron los resultados en las hojas de dato primario.

Detección De Patógenos Según El Capítulo 62 De La USP 2023

Para la detección de patógenos, después de 24 horas o el día siguiente hábil después de la incubación del producto diluido anteriormente en caldo Tripticasa de soya (ST)+*Tween* 80, en las condiciones requeridas, es decir, a 32° C, se realizó el análisis para detección de patógenos solicitado por el cliente. Para ello, se tomó 1mL del caldo Tripticasa de soya (ST) + *Tween* 80 y se transfirió a caldo MacConkey para detección de *E. coli.* Para determinar la presencia presuntiva de *S. aureus y P. aeruginosa* se tomó una asada y se inoculó en agar manitol salado y agar cetrimide; respectivamente. Las colonias características, se confirmaron por medio de reacción de catalasa para *S. aureus* y tiras de oxidasa para *P. aeruginosa*. Para el caso particular de comprimidos homeopáticos y medicamentos veterinarios, se transfirió 1 mL del shott inicial de TSA en un tubo con caldo Rappaport para detección de *Salmonella* spp.*,* y para la detección de enterobacterias se tomó un 1 mL y se inoculó en un tubo con 9 mL de caldo Mossel y de ese tubo inoculado, se realizaron diluciones seriada hasta 10^{-4}. (La metodología de cada una de ellas, será ampliada a continuación).

- En el caso de *E. coli* el caldo MacConkey se incubó a una temperatura de 44 º C por 24 horas. Pasado este tiempo se realizó una prueba confirmatoria en agar MacConkey en muestras en las que se obtuvo un viraje del caldo de color morado a amarillo (Britania, 2021). En tal sentido, posteriormente se incubó la caja de agar MacConkey por 24 horas a 32º C. Con las colonias presuntivas se realizó un repique en agar TSA y pasado 18 horas de incubación a 32º C se realizaron pruebas de identificación para *E. coli* y tinción de Gram. Se inoculó en medios de cultivo selectivos como el agar EMB, y se realizaron bioquímicas como RM-VP, la prueba de rojo de metilo que permite detectar la producción de ácido a partir de la fermentación de la glucosa, y la Voges-Proskauer empleada para detectar la presencia de acetoína en medios cultivados. En la prueba de indol, se prueba la capacidad de las bacterias para producir indol a partir de triptófano, TSI para detectar la utilización de hidratos de carbono y producción de ácido sulfúrico (Lupindo, 2017).

- En el caso de *S. aureus* no es necesario un pre-enriquecimiento selectivo, por tanto, se tomó una asada directamente del shott de ST + *Tween* 80 incubado 24 horas antes, y se sembró en agar salado manitol, tomando como presuntivas la presencia de *S. aureus* mediante la identificación de colonias pequeñas, redondas, de color amarillo que viraron el color del medio después de la incubación de 24 horas a 32ºC. (Britania, 2021). Se hizo un repique en agar TSA y pasado el tiempo de incubación, se realizaron pruebas de catalasa, enzima capaz de descomponer el peróxido de hidrogeno, prueba de coagulasa que se realizó inoculando la colonia presuntiva en un tubo con plasma de conejo e incubándolo por 24h a 32° (Fernández, 2021).
- Por último, puesto que *P. aeruginosa* tampoco requiere un-pre enriquecimiento selectivo, al igual que para *S. aureus,* se tomó una asada directa del shott de Tripticasa de soya (ST)+*Tween* 80 incubado hacia 24 horas a 32° C y se sembró en agar cetrimide, incubado a 32ºC por 24 horas. Pasado este tiempo, se tomó como presencia el crecimiento de colonias con tonalidad amarillo verdosa (Becton, Dickinson, 2013). A las colonias presuntivas se les realizó tinción de Gram, a partir de unas colonias presuntivas recuperadas en agar TSA. Para la confirmación bioquímica, se inoculó en agar urea para la determinar la producción de ureasa; adicionalmente, se realizó la prueba RM-VP y TSI (Al-Saffar, 2019).
- Para la confirmación de presencia de *Salmonella* spp., se realizó una siembra confirmatoria en agar XLD a partir del caldo Rappaport, y se incubó a 32 °C por 24 horas. Se tomó como positiva la presencia de *Salmonella* spp. mediante la identificación de colonias negras en el medio de cultivo (Valtek, 2020), las cuales se repicaron en agar TSA para después de 18 horas a 32º C se realizar tinción de Gram y pruebas bioquímicas, entre estas se verificó la producción de hidrogeno en agar TSI, prueba de motilidad en agar SIM, prueba RM-VP, prueba de hidrolisis de urea en agar LIA, prueba de oxidasa y catalasa (Sedeik et al., 2019).

Determinación De Eficacia De Conservantes En Productos Multidosis Mediante Pruebas De Eficacia Antimicrobiana.

Acorde al capítulo 51 de la USP 2023 NF41, esta prueba es realizada para demostrar la eficacia de los conservantes agregados a las formulaciones farmacéuticas de uso humano. Esta prueba es realizada al producto terminado, es decir; en su envase original sellado y listo para la distribución.

Los productos se pueden clasificar en categoría 1, 2, 3 y 4 conforme a la USP 2023. En este caso se analizaron productos de categorías 1, 2, 3 y 4.

Estandarización De Cepas De Prueba

Para la estandarización de las cepas de prueba para la realización de la prueba de eficacia de conservantes antimicrobianos, se tomó como guía el capítulo 62 de USP 2023 NF41, se realizaron suspensiones estandarizadas, con cepas de *E. coli* ATCC 8739*, P. aeruginosa* ATCC 9027*, S. aureus* ATCC 6538, *A. brasiliensis* ATCC 16404. y *C. albicans* ATCC 10231. Inicialmente, se tomó una perla del banco de cepas de cada uno de los microorganismos y se inoculó en un tubo de 9 mL de caldo ST y se incubó a 32ºC por 24 horas para bacterias. Para Mohos filamentosos se tomó una perla del banco de cepas, se inoculó en caldo Sabouraud y se incubó a 22ºC por 72 horas. Transcurrido el tiempo de incubación, se procedió a estandarizar por espectrofotometría a una absorbancia 625nm para obtener una concentración aproximada de $10^8 UFC/mL$, de la siguiente forma:

Microorganismo	Absorbancia a 625nm (UA)*
E. coli	0.046 – 0.054
S. aureus	0.046 – 0.054
P. aeruginosa	0.046 – 0.054
C. albicans	0.1 – 0.2
A. brasiliensis	0.1 – 0.2

**Unidades de absorbancia*

Estos resultados son tomados como referencia de la verificación interna de AQM para estandarización de inoculo para la metodología de efectividad de conservantes antimicrobianos

Fuente: Autor.

Una vez ajustadas las absorbancias, se realizaron diluciones seriadas desde $1x10^8$ hasta $1x10^2$, con una concentración final no superior a las 100 UFC/mL para cada microorganismo, ya con estas concentraciones controladas, se inoculó el producto sometido a prueba de eficacia.

Inoculación Del Producto Para Realizar La Prueba De Eficacia De Conservantes De Productos Multidosis.

Para la prueba de eficacia de conservantes en productos multidosis, se emplearon cepas reconstituidas de *Candida albicans* ATCC 10231 *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404 *Escherichia coli* ATCC 8739 *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, y *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 estandarizadas en el ítem anterior.

Se pesaron 10g de producto de cada lote en 6 recipientes estériles con tapa (shott), uno para cada microorganismo (*E. coli, S. aureus, P. aeruginosa, Candida albicans y A. brasiliensis*) y uno de ellos como control negativo. Se inoculó con 0.5 % del total de la muestra del tubo de la dilución $1x10^6$ de cada cepa estandarizada, se rotularon los shott y se incubaron a temperatura ambiente (22 ºC). Se realizó un recuento inicial de aerobios mesófilos, mohos filamentosos y levaduras como en la metodología descrita en este documento en la página 28, para cada producto analizado para determinar la carga microbiana inicial del producto luego de ser inoculado.

Pasados 7, 14, y 28 días se realizó un recuento con siembra por superficie en agar TSA y Sabouraud para comprobar la capacidad del conservante para reducir la carga microbiana inoculada inicialmente.

Determinación De Calidad Microbiológica De Aguas De Fabricación/Proceso.

Para determinar la calidad del agua analizada, para este caso, agua potable, agua a granel, agua tipo I y tipo II, se realizó un recuento inicial mediante la técnica de filtración por membrana, haciendo pasar por el equipo 100 mL de cada muestra de agua. Posteriormente, se retiró el filtro de membrana y se dispuso en cajas con agar TSA para el recuento de aerobios mesófilos incubándose a 32ºC por 3 días. Se dispuso un nuevo filtro y se repitió el proceso, haciendo cambio del filtro de membrana cada 100 mL para depositarlo en cajas con agar Sabouraud para mohos filamentosos y levaduras incubado a una temperatura de 22ºC por 5 días, agar Chromocult para coliformes totales y fecales, y agar Cetrimide para *Pseudomonas aeruginosa,* incubados a 32ºC por 24 horas (APHA, 2017).

Verificación De La Aptitud De La Calidad Microbiológica Ambiental De Áreas De Procesamiento De Matrices Farmacéuticas De Uso Humano y Animal Y De Productos Cosméticos.

El control de la calidad del ambiente de las áreas de procesamiento de las muestras, es requisito en las buenas prácticas de laboratorio ya que garantiza que no exista interferencias en los resultados (Herrera, 2005). El monitoreo de los ambientes dentro de las áreas del laboratorio, se realizó por el método de sedimentación, que consistió en dejar cajas expuestas de agar TSA y agar Sabouraud por aproximadamente 4 horas por cada área monitoreada. Las cajas fueron incubadas por 3 días a 32ºC para el recuento de aerobios mesófilos, y a 22ºC por 5 días para el recuento de mohos filamentosos y levaduras. Transcurrido este tiempo se realizó la lectura de las cajas y se registran los resultados.

Cronograma

Tabla 1. El cronograma adjunto ilustra la secuencia y la duración de las tareas necesarias para completar el proyecto

Cronograma de actividades																													
Actividad	Semana	Agosto				Septiembre				octubre					Noviembre				Diciembre				Enero				Febrero	
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	5	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2
Capacitación																						-							
Inducción a área																						-							
Servido de medios																						-							
Calibración de equipos																						-							
Escritura de trabajo																						-							
Control microbiologico ambiental																						-							
Control de manometros																						-							
Control microbiológicos de tipos de agua (potable, tipo I y tipo II)																						-							
Recuento analisis ambiental microbiológico																						-							
Recuentos analisis microbiologíco de productos en proceso, producto terminado																						-							
Reactivacion de cepas																						-							
Pruebas de eficacia																						-							
Muestreo ambiental laboratorio de producción																						-							
Finalización de pasantía																						-							

Fuente: Autor

Resultados Y Discusión

Los ensayos realizados de acuerdo con los procedimientos descritos previamente, arrojaron los resultados plasmados en las tablas anexas y son aproximados a los valores reales debido a las políticas de confidencialidad establecidas en el contrato de pasantía con el Laboratorio AQM S.A.S.

A pesar de ello, estos resultados son de carácter pedagógico-formativo e incluyen análisis microbiológicos en control de calidad, pruebas de crecimiento y pruebas de aptitud que permitan comprender las decisiones tomadas al emitir un certificado que cumpla con los criterios de responsabilidad y las normas internacionales que rigen el laboratorio; garantizando un servicio eficiente y confiable.

En la tabla 2 se presentan las matrices seleccionadas para ser expuestas en este trabajo y el tipo de análisis realizados a cada una de ellas.

Tabla 2 . Matrices analizadas.

MATRIZ	Proceso: Producto a granel	Análisis Microbiológico
	Anabolito veterinario	AM, M, L, Ec, Sl, EB
	Enjuague bucal	AM, Ec, Sa, Pa
	Nicarbazina	AM, M, L, Ec, Sl, EB
	Halquinol	AM, M, L, Ec, Sl, EB
	Jabon	AM, Ec, Sa, Pa

MATRIZ	Proceso: Producto terminado	Análisis Microbiológico
	Antiepileptico	AM, M, L, Ec
	Glucosa	AM, M, L, Ec
	Espuma	AM, Ec, Sa, Pa
	Comprimido	AM, M, L, Ec, Sl, EB
	Bloqueador	AM, Ec, Sa, Pa

MATRIZ	Proceso: Eficacia	Categoría
	Solución oftalmica	1
	Crema humectante	2
	Expectorante	3
	Antiacido	4

MATRIZ	Proceso: Aguas	Análisis Microbiológico
	Agua a granel	
	Agua potable	
		AM, M, L, Pa, C.T
	Otras aguas Agua	
	Agua	

Categoría	Control ambiental	Análisis Microbiológico
	A	
	B	AM, M, L
	C	
	D	

OBSERVACIONES. AM:aeobios mesófilos ; MYL: Mohos y Levaduras; Ec*: Escherichia coli*; Sa: *Staphylococcus aureus* ; Sl: *Salmonella* spp; Pa: *Pseudomonas aeruginos* a; EB: Enterobacterias resistentes a la bilis.

Fuente: Autor.

Los resultados para producto terminado y producto a granel se presentan contrastados con las especificaciones del capítulo 1111 de la USP 2023, que establece los límites de los recuentos de microorganismos mesófilos aerobios, mohos filamentosos-levaduras y ausencia de patógenos de acuerdo a la vía de administración o forma farmacéutica. En el caso de los productos cosméticos rige la Resolución 2120 de 2019 de la Comunidad Andina, y para los productos homeopáticos aplica la Farmacopea Británica Apéndice XVI H sección B. Por último, para los fármacos de uso veterinarios es aplicable el mismo aprendice XVI H sección C.

El cumplimiento de las especificaciones para cada producto, es importante para garantizar la seguridad de los productos farmacéuticos de uso humano o animal y de cosméticos, siendo un proceso continuo que garantiza que se mantenga la confianza de los clientes en el producto, y a su vez detectar incumplimientos, y con ello establecer medidas correctivas y preventivas al respecto (Prieto, 2008).

Un programa de control de calidad eficaz debe incluir procedimientos para la selección de muestras, la preparación de muestras, el análisis microbiológico y la interpretación de resultados. Los análisis microbiológicos regulares deben realizarse para detectar cualquier contaminación temprana. Las medidas para prevenir la contaminación pueden incluir Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), limpieza y desinfección adecuadas de las instalaciones y equipos. Así como, el uso de materiales de envasado y empaquetado adecuados (Herrera et al., 2005).

Calidad Microbiológica De Productos A Granel Y Productos Terminados No Estériles De La Industria Farmacéutica, Cosmética Y Veterinaria.

En la tabla 3 se presentan condensados los limites microbianos para cada forma farmacéutica, clasificado por tipo de producto y tipo de análisis requerido según la norma que le aplique a cada producto objeto de análisis.

Tabla 3. Limites microbianos según normativa aplicable para cada forma farmacéutica

Productos		Limites Referencia		P				
		AM	MyL	Pa	Sa	Ec	Sl	EB
Veterinario	Anabolico Nicarbazina Halquinol	$1x10^5 UFC/mL$	$1x10^4 UFC/1mL$			A/g	A/25g	$1x10^2 UFC/mL$
Cosmetico	Enguaje bucal Jabon	$5x10^2 UFC/mL$		A/g	A/g	A/1g		
	Bloqueador Espuma	$5x10^3 UFC/mL$						
Farmaco	Antiepileptico	$1x10^3 UFC/mL$	$1x10^2 UFC/1mL$			A/g		
	Comprimido homeopatico	$1x10^4 UFC/mL$	$1x10^2 UFC/1mL$			A/g	A/25g	$1x10^2 UFC/mL$

OBSERVACIONES. AM: Aeobios mesófilos ; MyL: Mohos y Levaduras; Ec: *Escherichia coli* ; Sa: *Staphylococcues aureus* ; Sl: *Salmonella* spp; Pa: *Pseudomonas aeruginosa* ; EB; Enterobacterias; A: Ausencia.

Fuente: Autor.

Los límites teóricos se determinan siguiendo las directrices del apéndice XVI H sección C de la Farmacopea Británica para productos veterinarios no estériles. Para productos homeopáticos, se aplican las regulaciones del apéndice XVI H sección B de la misma Farmacopea. En el ámbito de los cosméticos, se establecen los parámetros conforme a la Resolución 2120 de la Comunidad Andina, mientras que, para fármacos humanos, se hace referencia al capítulo 1111 de la USP de productos farmacéuticos no estériles.

En la tabla 4 se presentan los resultados de los análisis microbiológicos realizados a 5 matrices de productos a granel: un anabólico veterinario, un enjuague bocal, nicarbazina, halquinol y jabón. Se indican los limites teóricos y los resultados obtenidos en el laboratorio. Los resultados de la tabla representan el promedio del crecimiento de ambas cajas, multiplicado por el inverso de la dilución, al ser una dilución 1:10, el resultado del conteo de ambas cajas, se multiplica por 10.

Tabla 4. Resultados de recuento para productos a granel.

PRODUCTO A GRANEL:RECUENTO		Resultados UFC/g				Resultado A/g									
		TEO	PRC	**TEO**	PRC	Ec		**Sa**		**Sl**		**Pa**		**EB**	
MES	MATRIZ / ANÁLISIS	**AM**		**M y L**		**TEO**	PRC	**TEO**	PRC	**TEO**	PRC	**TEO**	PRC	**TEO**	PRC
	Anabolico veterinario	**100000 UFC/g**	100 UFC/g	**10000 UFC/g**	≤ 10 UFC/g	**A /g**	A /g	**-**	-	**A/25g**	A/25g	**-**	-	**1000 UFC/g**	<10 UFC/g
	Enjuague bocal	**500 UFC/g**	<10 UFC/g	**-**	-	**A /g**	A /g	**A/g**	A/g	**-**	-	**A/g**	A/g		
AGOSTO	Nicarbazina	**100000 UFC/g**	10 UFC/g	**10000 UFC/g**	<10 UFC/g	**A /g**	A /g	**-**	-	**A/25g**	A/25g	**-**	-	**1000 UFC/g**	<10 UFC/g
	Halquinol	**100000 UFC/g**	110 UFC/g	**10000 UFC/g**	<10 UFC/g	**A /g**	A /g	**-**	-	**A/25g**	A/25g	**-**	-	**1000 UFC/g**	<10 UFC/g
	Jabón	**5000 UFC/g**	10 UFC/g	**-**	-	**A /g**	A /g	**A/g**	A/g	**-**	-	**A/g**	A/g	**-**	-
	Anabolico veterinario	**100000 UFC/g**	300 UFC/g	**10000 UFC/g**	<10 UFC/g	**A /g**	A /g	**-**	-	**A/25g**	A/25g	**-**	-	**1000 UFC/g**	<10 UFC/g
	Enjuague bocal	**500 UFC/g**	10 UFC/g	**-**	-	**A /g**	A /g	**A/g**	A/g	**-**	-	**A/g**	A/g		
SEPTIEMBRE	Nicarbazina	**100000 UFC/g**	10 UFC/g	**10000 UFC/g**	<10 UFC/g	**A /g**	A /g	**-**	-	**A/25g**	A/25g	**-**	-	**1000 UFC/g**	<10 UFC/g
	Halquinol	**100000 UFC/g**	700 UFC/g	**10000 UFC/g**	<10 UFC/g	**A /g**	A /g	**-**	-	**A/25g**	A/25g	**-**	-	**1000 UFC/g**	<10 UFC/g
	Jabón	**5000 UFC/g**	10 UFC/g	**-**	-	**A /g**	A /g	**A/g**	A/g	**-**	-	**A/g**	A/g		
	Anabolico veterinario	**100000 UFC/g**	50 UFC/g	**10000 UFC/g**	<10UFC/g	**A /g**	A /g	**-**	-	**A/25g**	A/25g	**-**	-	**1000 UFC/g**	<10 UFC/g
	Enjuague bocal	**500 UFC/g**	<10 UFC/g			**A /g**	A /g	**A/g**	A/g	**-**	-	**A/g**	A/g		
OCTUBRE	Nicarbazina	**100000 UFC/g**	<10 UFC/g	**10000 UFC/g**	<10 UFC/g	**A /g**	A /g	**-**	-	**A/25g**	A/25g	**-**	-	**1000 UFC/g**	<10 UFC/g
	Halquinol	**100000 UFC/g**	10 UFC/g	**10000 UFC/g**	<10 UFC/g	**A /g**	A /g	**-**	-	**A/25g**	A/25g	**-**	-	**1000 UFC/g**	<10 UFC/g
	Jabón	**5000 UFC/g**	<10 UFC/g			**A /g**	A /g	**A/g**	A/g	**-**	-	**A/g**	A/g		
	Anabolico veterinario	**100000 UFC/g**	190 UFC/g	**10000 UFC/g**	<10 UFC/g	**A /g**	A /g	**-**	-	**A/25g**	A/25g	**-**	-	**1000 UFC/g**	<10 UFC/g
	Enjuague bocal	**500 UFC/g**	<10 UFC/g	**-**	-	**A /g**	A /g	**A/g**	A/g	**-**	-	**A/g**	A/g		
NOVIEMBRE	Nicarbazina	**100000 UFC/g**	10 UFC/g	**10000UFC/g**	10 UFC/g	**A /g**	A /g	**-**	-	**A/25g**	A/25g	**-**	-	**1000 UFC/g**	<10 UFC/g
	Halquinol	**100000 UFC/g**	30 UFC/g	**10000 UFC/g**	<10 UFC/g	**A /g**	A /g	**-**	-	**A/25g**	A/25g	**-**	-	**1000 UFC/g**	<10 UFC/g
	Jabón	**5000 UFC/g**	<10 UFC/g	**-**	-	**A /g**	A /g	**A /g**	A /g	**-**	-	**A/g**	A/g		

OBSERVACIONES. Limites teóricos basando en la USP 2023 capitulo 1111 para productos farmacéuticos, en la resolución 2120 de 2019 de la comunidad Andina para cosméticos y en la farmacopea británica para medicamentos homeopáticos y productos veterinarios.

Fuente: Autor.

AM: Aerobios mesófilos; MyL: Mohos y Levaduras *Ec: Escherichia coli; Sa: Staphylococcus aureus; Sl: Salmonella spp; Pa: Pseudomonas aeruginosa; A: Ausencia ; P: Presencia; PRC: practico; TEO: Teórico, EB: Enterobacterias*

Entre las matrices evaluadas se encuentran un anabólico veterinario, entendido como una sustancia que aumenta el peso del animal (Carreño, s.f), un enjuague bucal para uso humano, nicarbazina y halquinol, utilizado como antiparasitario avícola y agentes antimicrobianos (Ortiz. K, 2014). Por último, se analizó un jabón líquido para manos.

Los resultados obtenidos cumplieron con los criterios de aceptación microbiológica plasmados en la tabla 3; se presentó crecimiento tanto de aerobios mesófilos, como de mohos filamentosos y levaduras en las matrices para consumo veterinario, pero encontrándose dentro de las especificaciones. Es imperante hacer seguimiento constante de cada lote de producción antes de su salida a la venta. El anabólico veterinario es un fármaco utilizado para el engorde de los animales, muchos de ellos tienen capacidades antimicrobianas de amplio espectro, y si se vela por mantener las BPM el recuento de microorganismos no excederá los límites de aceptación (Zapata et al., 2011).

Para el caso del enjuague bucal, dentro de sus formulaciones está presente el alcohol, el cual tiene actividad antimicrobiana si está presente a una concentración de 20% (Preeta et al., 2007). Al ser este un producto a granel, que no se encuentra dispuesto en su envase final, no se puede confirmar el porcentaje de alcohol, pero a juzgar por los límites de aceptación de la Resolución 2120 de 2019 de la Comunidad Andina y los resultados obtenidos, el poco crecimiento reportado en el recuento de aerobios mesófilos durante los meses en los que fue objeto de análisis, puede atribuirse a la presencia de alcohol y algún otro conservante, que evitan la contaminación microbiana. Por su parte, la nicarbazina y el halquinol clasificados como antiparasitarios, el recuento obtenido para bacterias mesófilas no superó los lineamientos establecidos.

En el caso del jabón, este tipo de productos pueden destruir las membranas de algunos microorganismos (Jarb, 2020). Sin embargo, el jabón puede contaminarse, particularmente los jabones líquidos a granel, que son reenvasados en dispensadores. Si bien no deben ser estériles, deben mantener una carga microbiana baja para evitar enfermedades a quien llegue a utilizarlos (Montiel et al., 2019). El jabón analizado en el laboratorio obtuvo un recuento de 10 UFC/g para mesófilos aerobios que no supera la norma; no se detectó la presencia de patógenos por lo que se concluye que el producto es apto para el uso. Como recomendación se sugiere que este tipo de

jabón no sea reenvasado en dispensadores que no se encuentren completamente vacíos y limpios, para garantizar con ello que no se contamine durante toda su vida útil.

En la tabla 5 se encuentran condensados los resultados obtenidos en el análisis de control de calidad de productos terminados. En este caso fueron analizados: un antiepiléptico en forma de jarabe, glucosa en polvo, espuma, un comprimido homeopático y un bloqueador solar. Están consignados los resultados de los diferentes análisis microbiológicos realizados para cada producto durante los meses de agosto a noviembre del año 2023; estos se realizaron para determinar la presencia de los microorganismos: mesófilos aerobios, mohos filamentosos y levaduras, así como la presencia de patógenos y enterobacterias

Tabla 5. Resultados de recuento de producto terminado.

PRODUCTO A GRANEL:RECUENTO				Resultados UFC/g		Resultado A/g									
		TEO	PRC	TEO	PRC	Ec		Sa		Sl		Pa		EB	
MES	MATRIZ / ANÁLISIS	AM		M y L		TEO	PRC	TEO	PRC	TEO	PRC	TEO	PRC	TEO	PRC
AGOSTO	Antiepileptico	**1000 UFC/g**	<10 UFC/g	**100 UFC/g**	≤ 10 UFC/g	**A/g**	A/g				-				
	Glucosa	**1000 UFC/g**	< 10 UFC/g	**100 UFC/g**	≤ 10 UFC/g	**A/g**	A/g				-				
	Espuma	**5000 UFC/g**	< 10 UFC/g		-			**A/g**	A/g		-	**A/g**	A		-
	Comprimido homeopatico	**10000 UFC/g**	20 UFC/g	**100 UFC/g**	≤ 10 UFC/g	**A/g**	A/g		-	**A/25g**	A/25g		-	**A/g**	A/g
	Bloqueador	**5000 UFC/g**	100 UFC/g		-			**A/g**	A/g	-	-	**A /g**	A/g	**A/g**	A/g
SEPTIEMBRE	Antiepileptico	**1000 UFC/g**	10 UFC/g	**100 UFC/g**	10 UFC/g	**A/g**	A/g				-				
	Glucosa	**1000 UFC/g**	≤ 10 UFC/g	**100 UFC/g**	<10 UFC/g	**A/g**	A/g				-				
	Espuma	**5000 UFC/g**	< 10 UFC/g		-			**A/g**	A/g		-	**A/g**	A/g		-
	Comprimido homeopatico	**10000 UFC/g**	10 UFC/g	**100 UFC/g**	10 UFC/g	**A/g**	A/g		-	**A/25g**	A/25g		-	**A/g**	A/g
	Bloqueador	**5000 UFC/g**	< 10 UFC/g		-			**A/g**	A/g		-	**A/g**	A/g	**A/g**	A/g
OCTUBRE	Antiepileptico	**1000 UFC/g**	10 UFC/g	**100 UFC/g**	10 UFC/g	**A/g**	A/g				-				
	Glucosa	**1000 UFC/g**	≤ 10 UFC/g	**100 UFC/g**	<10 UFC/g	**A/g**	A/g				-				
	Espuma	**5000 UFC/g**	< 10 UFC/g		-			**A/g**	A/g		-	**A/g**	A/g		-
	Comprimido homeopatico	**10000 UFC/g**	20UFC/g	**100 UFC/g**	10 UFC/g	**A/g**	A/g		-	**A/25g**	A/25g		-	**A/g**	A/g
	Bloqueador	**5000 UFC/g**	< 10 UFC/g		-			**A/g**	A/g		-	**A/g**	A/g	**A/g**	A/g
NOVIEMBRE	Antiepileptico	**1000 UFC/g**	20 UFC/g	**100 UFC/g**	10 UFC/g	**A/g**	A/g				-				
	Glucosa	**1000 UFC/g**	≤ 10 UFC/g	**100 UFC/g**	<10 UFC/g	**A/g**	A/g				-				
	Espuma	**5000 UFC/g**	< 10 UFC/g		-			**A/g**	A/g		-	**A/g**	A/g		-
	Comprimido homeopatico	**10000 UFC/g**	< 10 UFC/g	**100 UFC/g**	10 UFC/g	**A/g**	A/g		-	**A/25g**	A/25g		-	**A/g**	A/g
	Bloqueador	**5000 UFC/g**	< 10 UFC/g		-			**A/g**	A/g		-	**A/g**	A/g	**A/g**	A/g

OBSERVACIONES. Limites teóricos basando en la USP 2023 capitulo 1111 para productos farmacéuticos, en la resolución 2120 de 2019 de la comunidad Andina para cosméticos y en la farmacopea británica para medica homeopáticos y productos veterinarios.

Fuente: Autor.

AM: Aerobios mesófilos; MyL: Mohos y Levaduras *Ec: Escherichia coli; Sa: Staphylococcus aureus; Sl: Salmonella spp; Pa: Pseudomonas aeruginosa; A: Ausencia; P: Presencia; PRC: practico; TEO: Teórico, EB: Enterobacterias*

En general los resultados fueron satisfactorios en todos los casos, dado que los recuentos para cada microorganismo estuvieron dentro de las especificaciones de la normativa aplicable según la forma farmacéutica. Si bien hubo crecimiento en las muestras del comprimido homeopático, bloqueador, el antiepiléptico analizadas durante los meses de recopilación de datos, no representan un riesgo en la salud del consumidor, ya que no excede el límite permitido por la Resolución 2120 de 2019 de la comunidad Andina para los cosméticos, ni excede los límites del apéndice XVI H sección para homeopáticos, ni los límites del capítulo 1111 de la USP 2023.

El antiepiléptico analizado viene en forma de jarabe para administración oral, lo que lo hace un producto multidosis y más propenso a la contaminación. En este tipo de formulación liquida contiene un principio activo, excipientes y para evitar la contaminación por microorganismos, se utilizan conservantes (Cabañas et al., 2016). Un punto destacable en esta forma farmacéutica, es al ser una solución concentrada de un azúcar tiene una actividad de agua (aw) entre 0,5 a 0,75 (Grudanov, 2020) lo que limita el crecimiento de la mayoría de los microorganismos, principalmente bacterias patógenas (USP 2023 capitulo 1112). Todo lo anterior justificaría el comportamiento evidenciado en el que el recuento microbiano para la muestra de producto farmacéutico antiepiléptico.

Por su parte, la glucosa analizada correspondió a un sobre de producto en polvo de uso humano. Los productos farmacéuticos reconstituidos pueden contener microrganismos contaminantes que pueden causar enfermedades en los consumidores, es por esto que se realiza un control de calidad solo para estimar la presencia de aerobios mesófilos, mohos filamentosos y levaduras. Si bien estos productos pueden contaminarse con patógenos, generalmente es por el agua que se usa para su reconstitución (Aidoo, 2001), ya que al ser una glucosa en polvo para reconstitución es un producto sometido a un proceso de liofilización, técnica de disminuye la supervivencia de los microorganismos por la baja actividad de agua, presión osmótica (ACR, 2023).

Por otra parte, las espumas de afeitar son mousse que tienen propiedades lubricantes. Dentro de su formulación pueden llegar a contener 90% de su peso en agua, por ende, es importante realizar un control de calidad con un recuento de microrganismos contaminantes y de patógenos. Normalmente este tipo de productos se presentan en recipientes bajo presión por lo que no poseen

las condiciones óptimas para el desarrollo de microorganismos, a menos que se haya presentado un error en el proceso de producción, envasado o almacenamiento (Barel et al., 2001). Para este producto durante los 4 meses que se realizó su análisis, los valores obtenidos se encontraron dentro de la especificación de la Resolución 2120 de 2019 de la comunidad Andina.

Los comprimidos reducen de forma drástica la viabilidad celular debido al pH y poca cantidad de agua disponible, teniendo los comprimidos un aw de 0.38 (USP 2023 capitulo 1112), razón que hace que sea poco probable que se presente una contaminación. Sin embargo, la probabilidad no es cero, puesto que al ser un comprimido homeopático no puede ser esterilizado por su componentes y principios activos, de manera que puede existir una biocarga inicial de microorganismos que luego, al excederse los criterios de aceptación, permita el paso de bacterias patógenas. Una forma de evitar esto es mediante el uso de blísteres que aíslan el medicamento del exterior (Okpara, 2010). Debido a esto es necesario realizar un recuento de aerobios mesófilos, mohos filamentosos y levaduras en los comprimidos para descartar que se encuentren contaminados, o que el embalaje primario haya conducido a una contaminación cruzada. En este caso, en los meses en que se analizó la muestra, se presentó crecimiento en algunos de los lotes en estudio, pero manteniéndose dentro del límite de aceptación; permitiendo concluir, que el comprimido puede ser comercializado ya que no representa un daño al consumidor.

Los productos cosméticos como el bloqueador solar, se consideran esenciales en la rutina de cuidado y su alto contenido de agua los hace propensos a la contaminación microbiana, por lo que también es correcto afirmar que en su formulación esté presente un conservante antimicrobiano (Almukainzi, 2022). En el recuento realizado al bloqueador solar, se presentó un crecimiento de aerobios mesófilos de 100 UFC/g en el mes de agosto. Si bien el producto se encuentra dentro de la especificación, comparado con los demás lotes de los diferentes meses, se sugiere una posible contaminación cruzada que permitió el crecimiento de los microorganismos, bien sea por parte del analista al momento de abrir del empaque o que la presencia de estos microorganismos indique la expiración de la vida útil de producto (Ratajczak, M. 2015).

Determinación Efectividad Del Conservante De Productos Multidosis Mediante Pruebas De Eficacia Antimicrobiana.

En la tabla 6 se consolidan los criterios de aceptación de los productos de las pruebas de eficacia antimicrobiana de acuerdo con el capítulo 51 de USP 2023. Puesto que este documento tiene fines académicos, no se revelan los nombres, marcas, ni los laboratorios fabricantes de los productos objeto de estudio; tampoco los conservantes utilizados en las formulaciones.

Tabla 6. Clasificación y criterios de aceptación prueba de eficacia antimicrobiana USP 51.

Categoria	Tipo de producto	Microorganismo	Criterio de aceptación para prueba de conservantes antimicrobianos
1	Inyectables, emulsiones, productos oticos, nasales esteriles, oftalmicos, preparaciones con base acuosa	Bacteria	A los 7 dias, reducción de no menos de 1,0 del recuento incial, a los 14 dias reducción de no menos de 3,0 a los 28 dias ningun incremeno respecto a los 14 dias
		Hongo	Ningun incremento a los 7, 14, 28 dias con respecto al recuento incial
2	Preparados topicos con base acuosa, producos nasales no esteriles, emulsiones aplicados en mucosas	Bacteria	A los 14 dias reducción de no menos de 2,0 desde el recuento inicial; y a los 28 ningún incremeno respecto a los 14 dias
		Hongo	Ningun incremento a los 14, 28 dias con respecto al recuento incial
3	Productos orales con bases acuosas, excepto antiacidos	Bacteria	A los 14 dias reducción de no menos de 2,0 desde el recuento inicial; y a los 28 ningún incremeno respecto a los 14 dias
		Hongo	Ningun incremento a los 14, 28 dias con respecto al recuento incial
4	Antiacidos	Bacteria	A los 14 dias reducción de no menos de 2,0 desde el recuento inicial; y a los 28 ningún incremeno respecto a los 14 dias
		Hongo	Ningun incremento a los 14, 28 dias con respecto al recuento incial

Fuente: Autor.

En la tabla 7 se resume la carga inicial de microorganismo por mililitro, el promedio de conteo en placa para los días 0, 7, 14, 28 para el producto de categoría 1 Solución Oftálmica, del mes de agosto a noviembre

Tabla 7. Resultados para producto de categoría 1

						Solución oftalmica					
	Microorganismos	Inoculo	Carga inicial*	$\bar{x}$ conteo en placa Dia 0	Log Inicial	Dia 7		Dia 14		Dia 28	
						$\bar{x}$ conteo en placa	Log	$\bar{x}$ conteo en placa	Log	$\bar{x}$ conteo en placa	Log
Agosto	S.a	$10^6 UFC/mL$	900000	90 UFC/mL	5,95	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	P.a	$10^6 UFC/mL$	850000	85 UFC/mL	5,93	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	E.c	$10^6 UFC/mL$	830000	83 UFC/mL	5,92	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	C.a	$10^6 UFC/mL$	830000	83 UFC/mL	5,92	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	A.b	$10^6 UFC/mL$	740000	74 UFC/mL	5,87	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	Microorganismos	Inoculo	Carga inicial*	$\bar{x}$ conteo en placa Dia 0	Log Inicial	Dia 7		Dia 14		Dia 28	
						$\bar{x}$ conteo en placa	Log	$\bar{x}$ conteo en placa	Log	$\bar{x}$ conteo en placa	Log
Septiembre	S.a	$10^6 UFC/mL$	900000	90 UFC/mL	5,95	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	P.a	$10^6 UFC/mL$	850000	85 UFC/mL	5,93	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	E.c	$10^6 UFC/mL$	810000	81 UFC/mL	5,91	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	C.a	$10^6 UFC/mL$	780000	78 UFC/mL	5,89	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	A.b	$10^6 UFC/mL$	740000	74 UFC/mL	5,87	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	Microorganismos	Inoculo	Carga inicial*	$\bar{x}$ conteo en placa Dia 0	Log Inicial	Dia 7		Dia 14		Dia 28	
						$\bar{x}$ conteo en placa	Log	$\bar{x}$ conteo en placa	Log	$\bar{x}$ conteo en placa	Log
Octubre	S.a	$10^6 UFC/mL$	900000	90 UFC/mL	5,95	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	P.a	$10^6 UFC/mL$	860000	86 UFC/mL	5,93	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	E.c	$10^6 UFC/mL$	860000	86 UFC/mL	5,93	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	C.a	$10^6 UFC/mL$	830000	83 UFC/mL	5,92	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	A.b	$10^6 UFC/mL$	780000	78 UFC/mL	5,89	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	Microorganismos	Inoculo	Carga inicial*	$\bar{x}$ conteo en placa Dia 0	Log Inicial	Dia 7		Dia 14		Dia 28	
						$\bar{x}$ conteo en placa	Log	$\bar{x}$ conteo en placa	Log	$\bar{x}$ conteo en placa	Log
Noviembre	S.a	$10^6 UFC/mL$	900000	89 UFC/mL	5,95	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	P.a	$10^6 UFC/mL$	850000	85 UFC/mL	5,93	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	E.c	$10^6 UFC/mL$	840000	84 UFC/mL	5,92	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	C.a	$10^6 UFC/mL$	830000	83 UFC/mL	5,92	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	A.b	$10^6 UFC/mL$	790000	79 UFC/mL	5,90	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0

Observaciones: *Carga inicial: Multiplicación del promedio del conteo en placa por el inverso de la dilución, por el volumen inoculado(0.1ml) , divido en la cantidad de muestra (10g), $\bar{x}$ conteo en placa: promedio de conteo de caja 1 y caja 2 *Ec: Escherichia coli; Sa: Staphylococcus aureus; Pa: Pseudomonas aeruginosa; C.a: Candida albicans; A.b: Aspergillus brasiliensis*

Fuente: Autor.

En la tabla 8, están condensados los resultados de los recuentos obtenidos, conteos y logaritmos resultantes para la prueba de efectividad de presentantes de una crema humectante (producto de categoría 2)

Tabla 8. Resultados para producto de categoría 2

Crema humectante									
	Microorganismos	Inoculo	Carga inicial*	$\bar{x}$ conteo en placa Dia 0	Log Inicial	Dia 14		Dia 28	
						$\bar{x}$ conteo en placa	Log	$\bar{x}$ conteo en placa	Log
Agosto	S.a	$10^6 UFC/mL$	880000	88 UFC/mL	5,94	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	P.a	$10^6 UFC/mL$	840000	84 UFC/mL	5,92	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	E.c	$10^6 UFC/mL$	780000	78 UFC/mL	5,89	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	C.a	$10^6 UFC/mL$	680000	68 UFC/mL	5,83	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	A.b	$10^6 UFC/mL$	710000	71 UFC/mL	5,85	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	Microorganismos	**Inoculo**	**Carga inicial***	**$\bar{x}$ conteo en placa Dia 0**	**Log Inicial**	**Dia 14**		**Dia 28**	
						$\bar{x}$ conteo en placa	**Log**	**$\bar{x}$ conteo en placa**	**Log**
Septiembre	S.a	$10^6 UFC/mL$	880000	88 UFC/mL	5,94	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	P.a	$10^6 UFC/mL$	840000	84 UFC/mL	5,92	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	E.c	$10^6 UFC/mL$	780000	78 UFC/mL	5,89	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	C.a	$10^6 UFC/mL$	680000	68 UFC/mL	5,83	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	A.b	$10^6 UFC/mL$	710000	71 UFC/mL	5,85	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	Microorganismos	**Inoculo**	**Carga inicial***	**$\bar{x}$ conteo en placa Dia 0**	**Log Inicial**	**Dia 14**		**Dia 28**	
						$\bar{x}$ conteo en placa	**Log**	**$\bar{x}$ conteo en placa**	**Log**
Octubre	S.a	$10^6 UFC/mL$	900000	90 UFC/mL	5,95	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	P.a	$10^6 UFC/mL$	870000	87 UFC/mL	5,94	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	E.c	$10^6 UFC/mL$	790000	79 UFC/mL	5,90	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	C.a	$10^6 UFC/mL$	690000	69 UFC/mL	5,84	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	A.b	$10^6 UFC/mL$	660000	66 UFC/mL	5,82	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	Microorganismos	**Inoculo**	**Carga inicial***	**$\bar{x}$ conteo en placa Dia 0**	**Log Inicial**	**Dia 14**		**Dia 28**	
						$\bar{x}$ conteo en placa	**Log**	**$\bar{x}$ conteo en placa**	**Log**
Noviembre	S.a	$10^6 UFC/mL$	840000	84 UFC/mL	5,92	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	P.a	$10^6 UFC/mL$	820000	82 UFC/mL	5,91	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	E.c	$10^6 UFC/mL$	760000	76 UFC/mL	5,88	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	C.a	$10^6 UFC/mL$	730000	73 UFC/mL	5,86	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	A.b	$10^6 UFC/mL$	740000	74 UFC/mL	5,87	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0

Observaciones: *Carga inicial: Multiplicación del promedio del conteo en placa por el inverso de la dilución, por el volumen inoculado(0.1ml) , divido en la cantidad de muestra (10g), $\bar{x}$ conteo en placa: promedio de conteo de caja 1 y caja 2 *Ec: Escherichia coli; Sa: Staphylococcus aureus; Pa: Pseudomonas aeruginosa; C.a: Candida albicans; A.b: Aspergillus brasiliensis*

Fuente: Autor.

En la siguiente tabla, se observan los resultados obtenidos para un producto de categoría 3, en este caso, un expectorante. En la tabla se encuentran la carga inicial del inoculo, el promedio de los conteos en placa para los días 0, 14 y 28 y sus logaritmos.

Tabla 9. Resultados para producto de categoría 3

Expectorante									
	Microorganismos	Inoculo	Carga inicial*	$\bar{x}$ conteo en placa Dia 0	Log Inicial	Dia 14		Dia 28	
						$\bar{x}$ conteo en placa	Log	$\bar{x}$ conteo en placa	Log
Agosto	S.a	$10^6 UFC/mL$	850000	85 UFC/mL	5,93	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	P.a	$10^6 UFC/mL$	810000	81 UFC/mL	5,91	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	E.c	$10^6 UFC/mL$	830000	83 UFC/mL	5,92	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	C.a	$10^6 UFC/mL$	780000	78 UFC/mL	5,89	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	A.b	$10^6 UFC/mL$	760000	76 UFC/mL	5,88	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	Microorganismos	**Inoculo**	**Carga inicial***	**$\bar{x}$ conteo en placa Dia 0**	**Log Inicial**	**Dia 14**		**Dia 28**	
						$\bar{x}$ conteo en placa	**Log**	**$\bar{x}$ conteo en placa**	**Log**
Septiembre	S.a	$10^6 UFC/mL$	850000	85 UFC/mL	5,93	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	P.a	$10^6 UFC/mL$	810000	81 UFC/mL	5,91	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	E.c	$10^6 UFC/mL$	830000	83 UFC/mL	5,92	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	C.a	$10^6 UFC/mL$	780000	78 UFC/mL	5,89	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	A.b	$10^6 UFC/mL$	760000	76 UFC/mL	5,88	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	Microorganismos	**Inoculo**	**Carga inicial***	**$\bar{x}$ conteo en placa Dia 0**	**Log Inicial**	**Dia 14**		**Dia 28**	
						$\bar{x}$ conteo en placa	**Log**	**$\bar{x}$ conteo en placa**	**Log**
Octubre	S.a	$10^6 UFC/mL$	850000	85 UFC/mL	5,93	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	P.a	$10^6 UFC/mL$	850000	85 UFC/mL	5,93	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	E.c	$10^6 UFC/mL$	780000	78 UFC/mL	5,89	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	C.a	$10^6 UFC/mL$	730000	73 UFC/mL	5,86	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	A.b	$10^6 UFC/mL$	730000	73 UFC/mL	5,86	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	Microorganismos	**Inoculo**	**Carga inicial***	**$\bar{x}$ conteo en placa Dia 0**	**Log Inicial**	**Dia 14**		**Dia 28**	
						$\bar{x}$ conteo en placa	**Log**	**$\bar{x}$ conteo en placa**	**Log**
Noviembre	S.a	$10^6 UFC/mL$	860000	86 UFC/mL	5,93	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	P.a	$10^6 UFC/mL$	880000	88 UFC/mL	5,94	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	E.c	$10^6 UFC/mL$	830000	83 UFC/mL	5,92	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	C.a	$10^6 UFC/mL$	720000	72 UFC/mL	5,86	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	A.b	$10^6 UFC/mL$	660000	66 UFC/mL	5,82	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0

Observaciones: *Carga inicial: Multiplicación del promedio del conteo en placa por el inverso de la dilución, por el volumen inoculado(0.1ml) , divido en la cantidad de muestra (10g), $\bar{x}$ conteo en placa: promedio de conteo de caja 1 y caja 2 *Ec: Escherichia coli; Sa: Staphylococcus aureus; Pa: Pseudomonas aeruginosa; C.a: Candida albicans; A.b: Aspergillus brasiliensis*

Fuente: Autor.

En la tabla 10 corresponde al resultado para un antiácido, producto que cataloga como categoría 4, se encuentran los conteos del día 0, 14 y 28, la carga inicial, y los logaritmos de cada conteo reportado

Tabla 10. Resultados para producto de categoría 4

	Antiacido								
	Microorganismos	Inoculo	Carga inicial*	$\bar{x}$ conteo en placa Dia 0	Log Inicial	Dia 14		Dia 28	
						$\bar{x}$ conteo en placa	Log	$\bar{x}$ conteo en placa	Log
Agosto	S.a	$10^6 UFC/mL$	910000	91 UFC/mL	5,96	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	P.a	$10^6 UFC/mL$	850000	85 UFC/mL	5,93	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	E.c	$10^6 UFC/mL$	810000	81 UFC/mL	5,91	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	C.a	$10^6 UFC/mL$	800000	80 UFC/mL	5,90	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	A.b	$10^6 UFC/mL$	770000	77 UFC/mL	5,89	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	Microorganismos	Inoculo	Carga inicial*	$\bar{x}$ conteo en placa Dia 0	Log Inicial	Dia 14		Dia 28	
						$\bar{x}$ conteo en placa	Log	$\bar{x}$ conteo en placa	Log
Septiembre	S.a	$10^6 UFC/mL$	890000	89 UFC/mL	5,95	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	P.a	$10^6 UFC/mL$	850000	85 UFC/mL	5,93	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	E.c	$10^6 UFC/mL$	800000	80 UFC/mL	5,90	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	C.a	$10^6 UFC/mL$	800000	80 UFC/mL	5,90	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	A.b	$10^6 UFC/mL$	790000	79 UFC/mL	5,90	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	Microorganismos	Inoculo	Carga inicial*	$\bar{x}$ conteo en placa Dia 0	Log Inicial	Dia 14		Dia 28	
						$\bar{x}$ conteo en placa	Log	$\bar{x}$ conteo en placa	Log
Octubre	S.a	$10^6 UFC/mL$	830000	83 UFC/mL	5,92	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	P.a	$10^6 UFC/mL$	860000	86 UFC/mL	5,93	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	E.c	$10^6 UFC/mL$	870000	87 UFC/mL	5,94	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	C.a	$10^6 UFC/mL$	800000	80 UFC/mL	5,90	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	A.b	$10^6 UFC/mL$	710000	71 UFC/mL	5,85	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	Microorganismos	Inoculo	Carga inicial*	$\bar{x}$ conteo en placa Dia 0	Log Inicial	Dia 14		Dia 28	
						$\bar{x}$ conteo en placa	Log	$\bar{x}$ conteo en placa	Log
Noviembre	S.a	$10^6 UFC/mL$	820000	82 UFC/mL	5,91	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	P.a	$10^6 UFC/mL$	870000	87 UFC/mL	5,94	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	E.c	$10^6 UFC/mL$	890000	89 UFC/mL	5,95	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	C.a	$10^6 UFC/mL$	790000	79 UFC/mL	5,90	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0
	A.b	$10^6 UFC/mL$	710000	71 UFC/mL	5,85	0 UFC/mL	0	0 UFC/mL	0

Observaciones: *Carga inicial: Multiplicación del promedio del conteo en placa por el inverso de la dilución, por el volumen inoculado(0.1ml) , divido en la cantidad de muestra (10g), $\bar{x}$ conteo en placa: promedio de conteo de caja 1 y caja 2 *Ec: Escherichia coli; Sa: Staphylococcus aureus; Pa: Pseudomonas aeruginosa; C.a: Candida albicans; A.b: Aspergillus brasiliensis*

Fuente: Autor.

Los conservantes son entendidos como agentes químicos que tienen efecto bactericida o bacteriostático sobre los microorganismos (Di Martino, 2022). Las pruebas de eficacia antimicrobiana se realizan con el fin de determinar sí el conservante de un producto multidosis está actuando de forma efectiva, ejemplo de ello son las matrices analizadas: soluciones oftálmicas, cosméticos como cremas humectantes, y otros medicamentos multidosis como los jarabes para la tos que vienen con una cantidad destinada para más de una administración (Moser & Meyer, 2011).

En las tablas 7, 8, 9 y 10 se condensan los resultados de los conteos, recuentos y logaritmos obtenidos en las pruebas de eficacia antimicrobiana efectuadas durante 4 meses a 4 productos de categorías 1, 2, 3 y 4. De acuerdo con el capítulo 51 de la USP 2023, las categorías 1 y 3 los productos deben cumplir con una reducción logarítmica 1.0, de no menos de 2.0 para productos de la categoría 2, con respecto al primer recuento; y los productos de la categoría 4 no deben presentar ningún incremento con respecto a los días 14 y 28, de acuerdo a conteo del tiempo cero realizado al producto cuando se inocularon los microorganismos establecidos en el capítulo 51 de la USP 2023 (*E. coli, S. aureus, P. aeruginosa, Candida albicans y A. brasiliensis*).

En la tabla 7 se ubican los resultados para la solución oftálmica, categorizado como producto de categoría 1 según el capítulo 51 de la USP 2023. De igual forma, en la tabla 8 se condensan los resultados para una crema humectante (producto de categoría 2), los resultados para un producto de categoría 3 en la tabla 9; y por último en la tabla 10, se encuentran plasmados los resultados para un antiácido (producto de categoría 4). En estas tablas se indican los logaritmos iniciales calculados multiplicando el recuento por el inverso de la dilución del inóculo, multiplicado por el volumen inoculado sobre la cantidad de muestra.

Los productos sometidos a la prueba, cumplieron satisfactoriamente con las especificaciones establecidas en el capítulo 51 de la USP 2023, es decir, la reducción logarítmica de los recuentos para los productos de categoría 1 de los días 7, 14 y 28 con respecto al recuento en el tiempo 0, así mismo con los productos de la categoría 2, 3 y 4 en los días 7 y 14, en contraste con el recuento inicial.

Dentro de las formulaciones de los productos farmacéuticos pueden utilizarse diferentes conservantes como cloruros de benzalconio, EDTA, entre otros, que pueden dividirse en tensioactivos u oxidantes, los primeros actuando sobre la membrana celular y lisando las células (Vanrell, 2007), y los segundos interfiriendo con las funciones celulares, desestabilizando las membranas por una acción detergente por la unión a los fosfolípidos; lo que permeabiliza la membrana (Stroppel, L 2023).

Determinación De Calidad Microbiológica De Aguas De Fabricación/Proceso.

El agua desempeña un rol importante en numerosos procesos industriales que van desde el lavado de la maquinaria de equipos, utensilios, hasta la formulación de diversos productos puesto que es la materia prima que más se utiliza en la manufactura (OMS, 2012).

En este trabajo se analizaron por medio de filtración de membrana 4 diferentes tipos de agua: agua a granel empleada en la fabricación de productos farmacéuticos, agua potable que es obtenida directamente del sistema del acueducto, el agua tipo I que se obtiene mediante un proceso de doble de destilación, y el agua tipo II que corresponde a agua potable destilada (Sandle, 2019)

En AQM S.A.S se utiliza el agua potable para el lavado de material y el agua tipo I y tipo II para realizar diferentes análisis fisicoquímicos y fabricación de medios de cultivo. Por tanto, es de suma importancia mantener un seguimiento constante para determinar la calidad del agua que se está utilizando.

En la tabla 11 se condensan los limites microbiológicos permitidos para cada tipo de agua utilizada en el laboratorio, así como también la normativa que le aplica a cada una de ellas.

Tabla 11. Especificaciones para cada tipo de agua y la normativa aplicable.

	Especificaciones		**Normativa**
Agua potable	Aerobios mesófilos Hongos Levaduras	<1000 UFC/100 mL	NTC 5393
Agua tipo II	Aerobios mesófilos Hongos Levaduras	<100 UFC/100mL	Capítulo 1231 USP 2023
	Coliformes *P. aeruginosa*	A/100 mL	
Agua tipo II	Aerobios mesófilos Hongos Levaduras	<100 UFC/100mL	
	Coliformes *P. aeruginosa*	A/100 mL	
Agua a granel	Aerobios mesófilos Hongos Levaduras	<100 UFC/100mL	
	Coliformes *P. aeruginosa*	A/100 mL	

Fuente: Autor.

En la tabla 12 se presentan los resultados obtenidos para cada tipo de agua durante 4 meses, promediados semanalmente.

Tabla 12. Resultados de análisis de aguas de procesos por medio de método de filtración por membrana.

		Limites UFC/100mL							
	MATRIZ / ANÁLISIS	**TE0**	**PRC**	**TEO**	**PRC**	**Ps**		**CT**	
		AM		M y L		**TEO**	PRC	**TEO**	PRC
AGOSTO	AGUA A GRANEL	≤ 100	10	≤ 100	≤ 1	**A**	A	**A**	A
	AGUA POTABLE	≤ 1000	≤ 1	≤ 1000	≤ 1				
	AGUA TIPO I	≤ 100	≤ 1	≤ 100	≤ 1	**A**	A	**A**	A
	AGUA TIPO II	≤ 100	≤ 1	≤ 100	≤ 1	**A**	A	**A**	A
SEPTIEMBRE	AGUA A GRANEL	≤ 100	4	≤ 100	≤ 1	**A**	A	**A**	A
	AGUA POTABLE	≤ 1000	≤ 1	≤ 1000	≤ 1				
	AGUA TIPO I	≤ 100	≤ 1	≤ 100	≤ 1	**A**	A	**A**	A
	AGUA TIPO II	≤ 100	≤ 1	≤ 100	≤ 1	**A**	A	**A**	A
OCTUBRE	AGUA A GRANEL	≤ 100	≤ 1	≤ 100	≤ 1	**A**	A	**A**	A
	AGUA POTABLE	≤ 1000	≤ 1	≤ 1000	≤ 1				
	AGUA TIPO I	≤ 100	≤ 1	≤ 100	≤ 1	**A**	A	**A**	A
	AGUA TIPO II	≤ 100	≤ 1	≤ 100	≤ 1	**A**	A	**A**	A
NOVIEMBRE	AGUA A GRANEL	≤ 100	5	≤ 100	2	**A**	A	**A**	A
	AGUA POTABLE	≤ 1000	≤ 1	≤ 1000	≤ 1				
	AGUA TIPO I	≤ 100	≤ 1	≤ 100	≤ 1	**A**	A	**A**	A
	AGUA TIPO II	≤ 100	≤ 1	≤ 100	≤ 1	**A**	A	**A**	A

OBSERVACIONES. AM: Aeobios mesófilos ; MYL: Mohos y Levaduras; Pa: *Pseudomonas aeruginosa;* CT: Coliformes totales; PRC: practico; TEO: Teorico

Fuente: Autor.

Para el agua a granel, la cual es enviada desde un laboratorio externo, se realizaron los mismos análisis de la USP 2023 capitulo 1231 (Recuento de aerobios mesófilos, recuento de mohos filamentosos y levaduras y detección de *Pseudomonas aeruginosa* y la detección de coliformes).

Todos los resultados se encuentran dentro de especificación del capítulo 1231 de la USP 2023 y de la NTC 5395 de 2005, lo que sugiere en principio que los equipos de osmosis tienen una membrana funcional que remueve con éxito los contaminantes del agua haciendo que, al someterla a análisis microbiológicos, no contenga microorganismos (Yang et al., 2019).

Para el agua potable del suministro de interno de AQM se legisla por la NTC 5395 de 2005, quien dictamina los limites microbianos permitidos para el agua potable que se encuentran plasmados en la tabla 12. En caso de darse la presencia de patógenos como *Pseudomonas* spp., presencia de coliformes o inclusive un recuento alto de microorganismo en el agua, se inferiría una deficiencia en los procesos de potabilización, de purificación del agua o falta de higienización de las partes del equipo o puntos de muestreo (García y Iannacone, 2014).

Verificación De La Aptitud De La Calidad Microbiológica Ambiental De Áreas De Procesamiento De Matrices De Productos Farmacéuticos, Cosméticas Y Productos Farmacéuticos veterinarios.

Los monitoreos microbiológicos ambientales constituyen un parámetro importante en un laboratorio en el que son realizados análisis microbiológicos. Normalmente, se debe efectuar un seguimiento a la calidad del aire, superficies y personal. En la tabla 13 se condensan los datos de la calidad de aire de las áreas del laboratorio de microbiología. En esta tabla se especifican los límites de cumplimiento de recuento de UFC/90mm para cada clasificación del área del laboratorio de AQM según la ISO 14644-1 de 2016.

El monitoreo de ambientes se puede realizar por medio de impactación con el equipo muestreador MAS 100 o por sedimentación. En este caso, el monitoreo se realizó por sedimentación y teniendo en cuenta la clasificación de cada área como A, B, C y D según la ISO 14644-1 2016.

Tabla 13. Resultados controles ambientales de áreas limpias.

CONTROL MICROBIOLOGICO DE AMBIENTE

MES	Matriz	Limites (Diametro 90mm) UFC/4 horas	M	HYL
		AM, M y L		
AGOSTO	A	≤ 1	≤ 1	≤ 1
	B	5	≤ 1	≤ 1
	C	50	7	2
	D	100	9	1
SEPTIEMBRE	A	≤ 1	≤ 1	≤ 1
	B	5	≤ 1	1
	C	50	≤ 1	≤ 1
	D	100	6	3
OCTUBRE	A	≤ 1	≤ 1	≤ 1
	B	5	3	≤ 1
	C	50	2	6
	D	100	6	9
NOVIEMBRE	A	≤ 1	≤ 1	≤ 1
	B	5	1	1
	C	50	2	7
	D	100	5	9

OBSERVACIONES. AM:aerobios mesófilos ; ML: Mohos y Levaduras; PRC: practico; TEO: Teorico

Fuente: Autor

Limites recomendados de la contaminación microbiana según ISO 14644.

Para las áreas clasificadas en A el recuento debe ser menor a 1 UFC/90 mm de diámetro, ya que las áreas que clasifican dentro de esta categoría son las cabinas de flujo laminar, es decir, crean un espacio estéril. Por tanto, no debe tener ninguna partícula viable puesto que es allí donde se procesan todas las muestras. En consecuencia, se requiere que estas sean completamente inocuas y no interfieran con los resultados en los procesos analíticos (Barreto, 2023). Las áreas de clasificación B corresponden a los mesones y sobre cabinas por lo que se puede presentar

crecimiento, pero este no debe superar las 5 UFC/90 mm de diámetro. En el caso de las áreas C estas pueden contener un mayor número de partículas; dentro de esta clasificación se encuentran las esclusas de ingreso del analista, por lo que puede tener un recuento no mayor a 50 UFC/90 mm de diámetro. Por último, en el área D se ubican los pasillos y el cuarto de incubación donde el recuento no puede ser superior a 100 UFC/90 mm de diámetro (ISO 14644-1 2016).

En la tabla indicada previamente se puede evidenciar que los resultados obtenidos tras la verificación de la aptitud de la calidad microbiológica ambiental de áreas de procesamiento de matrices farmacéuticas, cosméticas y productos de uso veterinario, se encuentran dentro de las especificaciones, por lo que se concluye que las áreas recibieron una correcta desinfección e higienización en los periodos evaluados. Habitualmente, en el laboratorio se realiza una rotación semanal de desinfectantes de amplio espectro para evitar la resistencia de los microorganismos a los agentes químicos utilizados (Tazón, 2023).

Conclusiones

El uso de las técnicas para la evaluación de la calidad de los productos farmacológicos, cosméticos y veterinarios permite garantizar la inocuidad de los productos que llegan al mercado, libres de microorganismos alterantes y causantes de enfermedad. El trabajo realizado permitió evaluar la calidad microbiológica de productos farmacéuticos, cosméticos y productos veterinarios en diferentes etapas de producción, así como de las aguas utilizadas en estos procesos, y los ambientes de áreas de procesamiento.

Los resultados obtenidos revelaron que las muestras de los productos analizados cumplieron los estándares de calidad microbiológica establecidos por la USP 2023 en el capítulo 1111 para los productos farmacéuticos a granel, productos terminados no estériles; se encontró que los productos cosméticos analizados se mantenían dentro del criterio de aceptación según la Resolución 2120 de 2019 de la Secretaría General de la Comunidad Andina. Por su parte, los productos veterinarios y homeopáticos cumplieron con las especificaciones de la BP, apéndice XVI H sección C y XVI H sección B; respectivamente.

Se determinó que los conservantes de los productos multidosis analizados cumplieron con las especificaciones microbiológicas del capítulo 51 de la USP 2023. Así mismo, las muestras de agua de fabricación/proceso analizadas se ajustaron a las especificaciones del capítulo 1231 de la USP encontrándose dentro de los límites de aptitud para su uso, así como también el agua potable analizada cumplía con las especificaciones dictadas con la NTC 5395 del 2005.

Por último, los ambientes de las áreas de procesamiento se reportaron con un recuento microbiano permitido según su clasificación ISO 14644-1 2016 como indicativo de una correcta higienización de los espacios, que garantiza que no habrá interferencia con los resultados arrojados en las pruebas realizadas dentro de estos espacios.

Recomendaciones

- Se recomienda más apoyo en las áreas, digitalización de la información, mejor optimización de los espacios de trabajo, adicionalmente es recomendable la adquisición de más fritas para el equipo de filtración manifold.
- Para mejorar y facilitar el trabajo del analista, es recomendable adquirir una cuenta colonias digital.
- Mantener la vigilancia y control microbiológico continuo en AQM SAS.
- Implementar programas de mejora continua para optimizar aún más los procesos de control de calidad.
- Actualizar las metodologías de análisis microbiológico de manera permanente.
- Fortalecer la formación del personal en buenas prácticas de fabricación y control de calidad microbiológica.

Referencias

Abd Allah Ali, N. B. (2008). Microbial Load In Locally Non-Sterile Manufactured Pharmaceutical-Preparations. Tesis de maestría, Universidad de Khartoum, para el grado de Maestría en Ciencias en Microbiología.https://core.ac.uk/download/pdf/71668788.pdf

Abu-Sini, M. K., Maharmah, R. A., Abulebdah, D. H., & Al-Sabi, M. N. S. (2023). Isolation and Identification of Coliform Bacteria and Multidrug-Resistant Escherichia coli from Water Intended for Drug Compounding in Community Pharmacies in Jordan. Healthcare (Basel), 11(3), 299. https://doi.org/10.3390/healthcare11030299

ACR Latinoamérica (2023) La liofilización. https://www.acrlatinoamerica.com/2023042119077/58rofesore/58rofesores585858-comercial-e-industrial/la-liofilizacion.html

Agrobiotek. (2016) Rotación de Desinfectantes para evitar la resistencia. https://sanidadealimentos.com/2016/06/01/58rofesor-de-desinfectantes-para-evitar-la-resistencia/

Aidoo. K (2001) Calidad 58rofesores585858i de alimentos en polvo reconstituidos y para de pccar a los prot58rofesores5858imentacion por via enteral en el hospital https://www.siicsalud.com/des/expertoimpreso.php/20459

Ali, M. S. (2016). Burkholderia Cepacia in pharmaceutical industries. International Journal of Vaccines & Vaccination, 3(2). https://doi.org/10.15406/ijvv.2016.03.00064

Almukainzi, M., Alotaibi, L., Abdulwahab, A. et al. Quality and safety investigation of commonly used topical cosmetic preparations. Sci Rep 12, 18299 (2022). https://doi.org/10.1038/s41598-022-21771-7

Al-Saffar, M. F., & Jarallah, E. M. (2019). Isolation and characterization of Pseudomonas aeruginosa from Babylon Province. Department of Pathological Analysis Techniques, AL-Mustaqbal University College, University of Babylon, Iraq. Department of Biology, College of Science, Iraq.

Anne Harwood, Ali Nassereddin, & Karthik Krishnamurthy. (2022). Moisturizers [Www.ncbi.nlm.hih.gov]. Moisturizers. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545171/

APHA, AWWA, & WEF. (2017). Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater (23th ed.). Editorial Board

AQM SAS. *Nuestra Historia*. https://aqm.com.co/nosotros/#nuestra-historia .

Barel. André, Paye. Marc, Maibach. Howard. (2001) Handbook of cosmetic Science and technology (Marcel Dekker, Inc. 3 ed. Pag 226

Barona. D, Lopez. L, Rojas. A, Salcedo. D (2020) Colombia y su evolución en el proceso de farmacovigilancia. https://repositorio.unicordoba.edu.co/server/api/core/bitstreams/ecª90e1b-8ª3a-4d92-9a44-286604115c3a/content

Barreto, Jerson Fabian (2023). Cabinas de flujo laminar y seguridad biológica. https://annardx.com/cabinas-de-flujo-laminar-y-seguridad-biologica/

Becton, Dickinson (2013) BD Pseudosel Agar (Cetrimide Agar) https://www.bd.com/resource.aspx?IDX=8794

Bereda, G. (2021). Quality assurance and quality control. Current furtherances and hereafter point of view. Journal of Analytical & Pharmaceutical Research, 10(5), 212-215. https://doi.org/10.15406/japlr.2021.10.00386

Bifar. (2021). Agua Para Uso Farmacéutico [Www.bifarsas.com]. AGUA PARA USO FARMACÉUTICO. https://bifarsas.com/agua-para-uso-farmaceutico/#:~:text=Aguas%ª0granel%3A%20Producida%20en%20el,procesos%20de%20fabricaciºC3%B3n%20o%20elaboraci%C3%B3n.

Biofarma (s.f) Clortetraciclina 50%. https://biofarmaw59rofesora59rofesores595959inatraciclina-50/#:~:text=Para%20el%20tratamiento%20de%20la,bacteriana%20provocada%20por%20Pasteurella%20multosida.

Bowman, D. D. (2013). Parasitology for Veterinarians (10th ed.). Elsevier.

Brendan F. Gilmore & Stephen P. Denyer. (2023). Hugo and Russell's Pharmaceutical Microbiology (9.a ed.). John Wiley & Sons Ltd. https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=aAWmEAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA323&dq=contamination+primary+of+pharmaceutical+products&ots=QnVHm4aHcV&sig=J5V-z-

IvmTcSA2GKz6qLssQvzJk#v=onepage&q=contamination%20primary%20of%20pharmaceutical%20products&f=false

Britania (2021) Mac Conkey caldo. https://www.britanialab.com/back/public/upload/productos/upl_607073752def3.pdf

Britania (2021) Manitol Salado Agar. https://www.britanialab.com/back/public/upload/productos/upl_607073c954fa9.pdf

British Pharmacopoeia. (2023a). Microbiological Quality of Herbal Medicinal Products for Oral Use and Extracts Used in their Preparation Appendix XVI H, Section C

British Pharmacopoeia. (2023b). Microbiological Quality of Herbal Medicinal Products for Oral Use and Extracts Used in their Preparation Appendix XVI H, Section B

Brizuela-Lab.(s.f) Levine Agar – E.M.B. Medio de cultivo deshidratado y preparado. https://www.brizuela-lab.com.ar/manuales/Levine%20agar.pdf

Brown. W, Marques. M (2013) Pharmacopeia/ National Fprmulary Its History, Organization and Role in HArmonization. En Shargel. L, Kanfer. I (Eds) Generic Drug Product Development: Solid Oral Dosage Forms, Second Edition. (p 320) CRC Press

Burrows, L. L. (2018). The Therapeutic Pipeline for Pseudomonas aeruginosa Infections. ACS Infectious Diseases, 4(7), 1041–1047. https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.8b00112

Cabañas Poy, M.ª José, Cañete Ramírez, Carme, González di Lauro, Sabina X, Rodríguez Garrido, Virginia, Roig Carbajosa, Gloria, Fernández-Polo, Aurora, & Clemente Bautista, Susana. (2016). Calidad microbiológica de las formulaciones orales líquidas pediátricas. Farmacia Hospitalaria, 40(5), 427-435. https://dx.doi.org/10.7399/fh.2016.40.5.10541

Calderón. Carlos, Urbina. Adriana (2011) La Farmacovigilancia en los últimos 10 años: actualización de conceptos y clasificaciones. Logros y retos para el futuro en Colombia. Artículo de revisión.

Camarena, J. J., & Sánchez, R. (1999). Infección por Staphylococcus aureus resistente a meticilina. Departamento de Microbiología, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia.https://seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/sarm.pdf

Carreño, D. M. C. (s.f). Uso de Anabólicos en Bovinos. https://www.agrovetmarket.com/investigacion-salud-animal/pdf-download/uso-de-anabolicos-en-bovinos

Casadevall, A., & Pirofski, L.-A. (2002). What is a pathogen? Annals of Medicine, 34(1), 2-4. https://doi.org/10.1080/078538902317338580

CDC. Centers for Disease Control and Prevention (2023). *Salmonella* and foods. https://www.cdc.gov/foodsafety/communication/salmonella-food.html

Centers for Disease Control and Prevention. (2011). Gram-negative bacteria. https://www.cdc.gov/hai/organisms/gram-negative-bacteria.html

Cerra. Hector. Fernandez. Cristina, Horak. Celina, Lagomarsino. Monica, Torno. Graciela, Zarankin. Esteban. (s.f) Manual de microbiología aplicada a las industrias farmacéutica, cosmética y de productos médicos. https://www.aam.org.ar/descarga-archivos/manual-microbiologia-aplicada.pdf

Cervantes-García, E., García-González, R., & Salazar-Schettino, P. M. (2014). Características generales del *Staphylococcus aureus*.

Codeinep. (s. f.). *Burkholderia cepacia* [Codeinep.org]. Burkholderia. https://codeinep.org/wp-content/uploads/2017/02/Burkholderia_9310.pdf

Cohen, E. M. (2008). La influencia de la USP en el proceso de aprobación de medicamentos. En Cohen. E (Ed.), El proceso regulatorio farmacéutico (2da ed., p. 14). Prensa CRC.

Colombia. Departamento Administrativo de la Función Pública. (1995, 29 de diciembre). Decreto 677 de 1995.

Curticăpean, M.-C. (2022). *Detection Of Escherichia Coli From Non-Sterile Herbal Pharmaceutical Products From The Romanian Market. Farmacia,* 70(2), 295-299. https://doi.org/10.31925/farmacia.2022.2.15

Di Martino P. (2022*). Antimicrobial agents and microbial ecology*. AIMS microbiology, 8(1), 1–4. https://doi.org/10.3934/microbiol.2022001.

Difco & BBL. (2009). Manual of microbiological culture media (p. 5).https://www.scientificlabs.co.uk/handlers/libraryFiles.ashx?filename=Manuals_2_211843_A.pdf.

European Commission. (2022). Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use (GMP EU),–EudraLex - Volume 4– Annex 1 - Manufacture of Sterile Medicinal Products.

Fajardo-Zapata, Álvaro L., Méndez-Casallas, Francy J., & Molina, Luis H.. (2011). *Residuos de fármacos anabolizantes en carnes destinadas al consumo humano*. Universitas

Scientiarum, 16(1), 77-91. Retrieved February 04, 2024, from http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-74832011000100007&lng=en&tlng=es.

FDA. Food and Drug Administration. Dept. Of Health, Education, And, & Welfare Public Health Service. (2014, agosto 27). *Water for Pharmaceutical Use* [Fda.gov]. WATER FOR PHARMACEUTICAL USE. https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-technic62rofeides/water-pharmaceutical-use

FDA. Food and Drug Administration Dept. Of Health, Education, And, & Welfare Public Health Service. (2014, agosto 27). *Water for Pharmaceutical Use [Fda.gov*]. Water for pharmaceutical use. https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-technic62rofeides/water-pharmaceutical-use

Fernandes Queiroga Moraes, Gustavo, Cordeiro, Laísa Vilar, & de Andrade Júnior, Francisco Patricio. (2021). Main laboratory methods used for the isolation and identification of Staphylococcus spp.. Revista Colombiana de Ciencias Químico - Farmacéuticas, 50(1), 5-28. Epub October 27, 2021.https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v50n1.95444

Ferrante, Marcos, & Wosiacki, Sheila R.. (2019*). Eficacia de florfenicol para el tratamiento de infecciones por Pasteurela multocida y Mannheimia haemolitica en alpacas* (Vicugna pacos). Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú, 30(3), 1292-1300. https://dx.doi.org/10.15381/rivep.v30i3.15207

Flowchen (2022) *Generalidades sobre desinfectantes: ¿Por qué usar más de uno*?. https://www.flowchem.com.co/generalidades-sobre-desinfectantes-por-que-usar-mas-de-un-desinfectante/#:~:text=Rotaci%C3%B3n%20de%20desinfectantes%2C%20usar%20m%C3%A1s%20de%20uno&text=La%20resistencia%20natural%20ocurre%20debido,para%20matar%20todos%20los%20microorganismos.

García, Leisy & Iannacone, Jose. (2014). Pseudomonas aeruginosa an additional indicator of drinking water quality: a south american bibliographic analysis. The Biologist (Lima). 12. 133-152.

Gobierno de Colombia, Ministerio de Salud. (2013). Resolución 3619 de 2013. Por la cual se expide el Manual de Buenas Prácticas de Laboratorio de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos, se establece la Guía de Evaluación y se dictan otras disposiciones

Gobierno de Colombia, Ministerio de Salud. (2015). Resolución 1619 del 2015. Por la cual se establece el Sistema de Gestión de la Red Nacional de Laboratorios en los ejes estratégicos de Vigilancia en Salud Pública y de Gestión de Calidad

Gobierno de Colombia, Ministerio de Salud. (2022). Decreto 335 de 2022. Por el cual se establece el procedimiento para la obtención de los certificados de cumplimiento de las buenas prácticas de elaboración, laboratorio y manufactura ante el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA

Goverde, M. (2019). *Microbial Requirements and Testing of Primary Packaging.* En D. Roesti & M. Goverde (Eds.), Pharmaceutical Microbiological Quality Assurance and Control (1.a ed., pp. 153-188). Wiley. https://doi.org/10.1002/9781119356196.ch6

GRM (2021) *La contaminación cruzada y su contención en la industria farmacéutica*. https://www.grm.63rofesoes/project/la-contaminacion-cruzada-y-su-contencion-en-la-industria-farmaceutica/

Grudanov I. S., “Suplemento dietético en forma de jarabe con mayor resistencia microbiológica”, 2020. https://patents.google.com/patent/RU2713303C2/

Haleem, R. M., Salem, M. Y., Fatahallah, F. A., & Abdelfattah, L. E. (2015). *Quality in the pharmaceutical ind63rofesoresliterature review. Saudi Pharmaceutical Journal,* 23(5), 463-469. https://doi.org/10.1016/j.jsps.2013.11.004

Herrera, M. L. (2005). *Control de la Calidad para un Laboratorio de Microbiología*.

Herrera, Marco Luis, & Campos, Marlen. (2005). *Control de la Calidad para un Laboratorio de Microbiología.* Revista Médica del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 40(1), 09-15., from http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1017-85462005000100002&lng=en&tlng=es.

Herrero Vanrell, R.. (2007). *Generalidades de los conservantes en las formulaciones oftálmicas: an overview. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, 82(9), 531-532.

Recuperado en 03 de febrero de 2024, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912007000900002&lng=es&tlng=es.

ICA. (s. f.). *Salmonella* [Ica.gov.co]. *Salmonella*. https://www.ica.gov.co/areas/pecuaria/servicios/enfermedades-animales/salmonella.aspx.

ICONTEC. (2005). NTC 5395:2005. Gestión de la calidad. Directrices para la mejora del desempeño

INE. (s.f). *Glosario de conceptos: Existencia de productos* [Www.Ine.es]. Glosario de conceptos: Existencia de productos. https://www.ine.es/DEFIne/es/concepto.htm?c=5375&op=30063&p=1&n=20#:~:text=%2D%20Productos%20teªminados%3A%20bienes%20fabricados%20por,su%20utilizaci%C3%B3n%20por%20otras%20empresas.

Instituto Colombiano Agropecuario [ICA] (2007) Buenas practicas en el uso de los medicamento veterinarios y la inocuidad de los alimentos.

Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo.[Insst] (2021). *Aspergillus spp.*. Recuperado de https://www.insst.es/agentes-biologicos-basebio/hongos/aspergillus-spp

International Organization for Standardization. (1996). ISO 3696:1996 Water for laboratory use - Specification and test methods

International Organization for Standardization. (2015). ISO 9001:2015 Quality management systems.

International Organization for Standardization. (2016). ISO 14644-1:2015. Cleanrooms and associated controlled environments — Part 1: Classification of air cleanliness.

Invima (s.f) Cosméticos https://www.invima.gov.co/productos-64rofesorescosmeticos-aseo-plaguicidas-y-productos-de-higiene-64rofesorescosmeticos

INVIMA (s.f) *Farmacovigilancia*. https://medicamentosaunclic.gov.co/contenidos/Farmacovigilancia.aspx

Jimenez, L. (2014). *Molecular Characterization and Antimicrobial Susceptibility of Staphylococcus Aureus Isolates from a Healthy Student Population. Journal of Microbiology & Experimentation*, 1(5). https://doi.org/10.15406/jmen.2014.01.00030

Karanam, V. R., Reddy, H. P., Subba Raju, B. V., Rao, J. C., Kavikishore, P. B., & Vijayalakshmi, M. (2008). Detection of indicator pathogens from pharmaceutical finished products and raw materials using multiplex PCR and comparison with conventional microbiological methods. Journal of industrial microbiology & biotechnology, 35(9), 1007–1018. https://doi.org/10.1007/s10295-008-0376-z

Lee, Y., Puumala, E., Robbins, N., & Cowen, L. E. (2020). Antifungal Drug Resistance: Molecular Mechanisms in Candida albicans and Beyond. Chemical Reviews, 121(6), 3390–3411. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00199

Liu, K., & ODonovan, J. F. (2023). Pharmacy Packaging and Inserts.

Maza Larrea, José Antonio, Aguilar Anguiano, Luz María, & Mendoza Betancourt, Julio Amadeo. (2018). Farmacovigilancia: un paso importante en la seguridad del paciente. Revista de sanidad militar, 72(1), 47-53. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0301-696X2018000100047&lng=es&tlng=es

Medina Cabarcas, D. (2018). Validación Preliminar para la Detección de Escherichia coli, Candida albicans y Aspergillus brasiliensis en el Producto Farmacéutico Enzymed. http://repositoriodspace.unipamplona.edu.co/jspui/bitstream/20.500.12744/2423/1/Medina_Cabarcas_2018_TG.pdf

Merck (s.f) Microbial Culture Media Preparation. https://www.sigmaaldrich.com/CO/es/applications/microbiological-testing/microbial-culture-media-preparation

Ministerio de la Protección Social. (2006). Decreto 2323. "Por el cual se reglamenta parcialmente la Ley 9ª de 1979 en relación con la Red Nacional de Laboratorios y se dictan otras disposiciones".

Ministerio de la Protección Social. (2007). Resolución 1403. "Por la cual se determina el Modelo de Gestión del Servicio Farmacéutico, se adopta el Manual de Condiciones Esenciales y Procedimientos y se dictan otras disposiciones".

Ministerio de Salud y Protección Social. (1995). “Por el cual se reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y Licencias,el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitaria deMedicamentos.

https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/fortalecimiento-gobernanza-regulatoria-colombia-evaluaciones-basadas-evidencia.pdf

Ministerio de Salud y Protección Social. (1995). Decreto 677 de 1995. "Por el cual se reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos"

Ministerio de Salud y Protección Social. (2001). Decreto 549. "Por el cual se establece el procedimiento para la obtención del Certificado de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura por parte de los laboratorios fabricantes de medicamentos que se importen o produzcan en el país".

Ministerio de Salud y Protección Social. (2015). Resolución 3166. "Por medio de la cual se define y se implementa el estándar de datos para medicamentos de uso humano en Colombia"

Minnesota Department of Health. (2022). E. coli infection. https://www.health.state.mn.us/diseases/ecoli/index.html

Montana.(2016) Procox 25. https://www.corpmontana.com/wp-content/uploads/2018/03/Hoja-tecnica-procox-25.pdf

Montero-Julian, F. (2021). *Prevention and Control of a Staphylococcus aureus Infection*. https://www.biomerieux.com/us/en/resource-hub/knowledge/scientific-library/pharma-microorganisms-library/prevention-and-control-of-a-staphylococcus-aureus-infection-pharma-microorganisms-library.html#:~:text=How%20is%20the%20Staphylococcus66roureus,poor%20aseptic%20processes%20and%20protocols.

Montiel L, Franco-Fernández M. J , Sánchez-Hernández C , Campos-Pastelín J. M (2019) *Calidad microbiológica del jabón líquido de dispensadores recargables y evaluación de su eficiencia en el lavado de manos*. http://www.fcb.uanl.mx/IDCyTA/files/volume4/4/10/141.pdf

Moser, C. L., & Meyer, B. K. (2011). Comparison of Compendial Antimicrobial Effectiveness Tests: a review. AAPS PharmSciTech, 12(1), 222–226. https://doi.org/10.1208/s12249-010-9575-9

Msalale Lupindu, A. (2017). Isolation and characterization of Escherichia coli from animals, humans, and environment. DOI: 10.5772/67390.

Mukhopadhyay, P. (2011). *Cleansers and their role in various dermatological disorders. Indian Journal of Dermatology,* 56(1), 2. https://doi.org/10.4103/0019-5154.77542

Nájara. G, Pérez. N. (2019) Microbiología farmacéutica. Lei.mx.

Nigeria. *African Journal of Clinical and Experimental Microbiology*, 17(2), 151. https://doi.org/10.4314/ajcem.v17i2.11

O'Driscoll, A. (s. f.). *The Importance of Laboratory Quality and How to Achieve It*.

OAS. (2002, noviembre 28). *Contratación de servicios de tercerización para productos farmacéuticos en el ámbito del mercosur* [sice.oas.org]. Anexo: contratación de servicios de tercerización para productos farmacéuticos en el ámbito del mercosur. http://www.sice.oas.org/trade/mrcsrs/resolutions/res5002s.asp

Ochoa, S. A., López-Montiel, F., Escalona, G., & Cruz-Córdova, A. (2013*). Características patogénicas de cepas de Pseudomonas aeruginosa resistentes a carbapenémicos, asociadas con la formación de biopelículas.* Bol Med Hosp Infant Mex, 70.

Okpara Michel (2010*) Microbiological analyses of drug tablets form seletec outlets in Umuahua, Abia State, Nigeria.* University of agricultura https://www.researchgate.net/profile/Clifford-Obi-2/publication/247914530_Microbiological_Analyses_of_Drug_Tablets_from_SelectedOutlets_in_Umuahia_Abia_State_Nigeria/links/580297b308ae310e0d9dea36/Microbiological-Analyses-of-Drug-Tablets-from-SelectedOutlets-in-Umuahia-Abia-State-Nigeria.pdf?_sg%5B0%5D=started_experiment_milestone&origin=journalDetail

OLAYA E., Erika S., GARCÍA C., Rafael G., TORRES P., Norma S., FERRO V., Diana C., & TORRES V., Sergio. (2006). Caracterización del proceso productivo, logístico y regulatorio de los medicamentos. Vitae, 13(2), 69-82. Retrieved March 18, 2024, http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-40042006000200009&lng=en&tlng=es.

OMS (s.f) *Medicamentos*. https://www.who.int/es/health-topics/medicines#tab=tab_1

OPS (2010) Red panamericaan de armoniación de la reglamentación farmacéutica. Buenas prácticas de farmacovigilancia para las Américas.

https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&alias=33513-buenas-pra-cticas-farmacovigilancia-ame-ricas-2010-513&category_slug=documentos-8499&I68rofd=270&lang=es

Organización Internacional de Normalización. (1995). ISO 3696:1995. Agua para análisis de laboratorio. Requisitos de calidad y métodos de ensayo (3ª ed.).

Organización Mundial de la Salud. (2012). Annex 2: WHO good manufacturing practices: water for pharmaceutical use.

Ortiz Katerin (2014) Uso del halquinol, una mirada crítica en Colombia frente al registro de antibióticos promotores de crecimiento. https://ciencia.lasalle.edu.co/cgi/viewcontent.cgi?article=1014&context=medicina_veterinaria

Osungunna, M., Mba, M., & Adebajo, O. (2016). Evaluation of microbial quality of68rofesoed blister-packed paracetamol tablets and paracetamol syrups marketed in

Palacios-Rosas, Erika. (2021). La catástrofe de la talidomida y su importancia en la seguridad de los medicamentos. Avances en Enfermería, 39(2), 155-156. .https://doi.org/10.15446/av.enferm.v39n2.9526,

Pan American Health Organization. (2021, 4 de marzo). Patógenos multirresistentes: ¿Qué son prioritarios para la OMS? [Comunicado de prensa]. Organización Panamericana de la Salud. https://www.paho.org/es/noticias/4-3-2021-patogenos-multirresistentes-que-son-prioritarios-para-oms#:~:text=%2D%20Pseudomonas%20aeruginosa%20resistente%20a%20carbapen%C3%A9micos,Con%20elevada%20mortalidad

Pareek. V, Khunteta. A,. (2014) Pharmaceutical packaging: Current trends and future. https://www.researchgate.net/profile/Vikas-Pareek/publication/297091323_Pharmaceutical_packaging_Current_trends_and_futura/links/59a696af4585156873cf9b3e/Pharmaceutical-packaging-Current-trends-and-future.pdf.

Pineda-Murillo, J., & Rosio, O. L. (2017). *Candidosis vaginal. Revisión de la literatura y situación de México y otros países latinoamericanos.*

Preeta K. Kutty, Barbara Moody, Jessica Smartt Gullion, Marcus Zervos, Marie Ajluni, Rebecca Washburn, Roger Sanderson, Marion A. Kainer, Timothy A. Powell, Carmen F. Clarke, Renee J. Powell, Neil Pascoe, Alicia Shams, John J. LiPuma, Bette Jensen, Judith Noble-

Wang, Matthew J. Arduino, L. Clifford McDonald, (2007) *Multistate Outbreak of Burkholderia cenocepacia Colonization and Infection Associated With the Use of Intrinsically Contaminated Alcohol-Free Mouthwash*, (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369215524537)

Prieto, Y. (2008). Good Laboratory Practices and the ISO 9001:2000 standards. Department of Microbiological Diagnostics, National Center for Scientific Research (CNIC). https://biblat.unam.mx/hevila/Biotecnologiaaplicada/2008/vol25/no3/15.pdf

Pro pharma research (2023) *Historia de la farmacovigilancia* https://propharmaresearch.com69rofesoro/difusion/historia-farmacovigilancia.

Ratajczak, M., Kubicka, M. M., Kamińska, D., Sawicka, P., & Długaszewska, J. (2015). Microbiological quality of non-sterile pharmaceutical products. Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society, 23(3), 303–307. https://doi.org/10.1016/j.jsps.2014.11.015

Ravindranath, S., & Mayuri, D. (s. f.). *Role of Quality Assurance Department in Pharmaceutical Industries*: A Review. Journal of Drug Delivery.

Sabater Galindo, I., & Mourelle Mosqueira, L. (2013). Cosmetología para estética y belleza (p. 31). McGraw Hill Education.

Sahil Jasuja, (2013) *Quality control testing of packaging materials*. PharmaTutor. https://www.pharmatutor.org/articles/quality-control-testing-packaging-materials

Sandle, T. (2019). Assessment of pharmaceutical water systems. In Elsevier eBooks (pp. 213–224). https://doi.org/10.1016/b978-0-12-814911-9.00013-4

Sanfer (2023) *Halquinol en alimentos balanceados*. https://sanfersaludanimal.com/biblioteca/laboratorio_de_quimica/halquinol-en-alimentos-balanceados.

Secretaría General de la Comunidad Andina. (2019). Resolución 2120. Capítulo II: De las especificaciones técnicas microbiológicas.

Sedeik, M. E., El-Shall, N. A., Awad, A. M., Elfeky, S. M., Abd El-Hack, M. E., Hussein, E. O. S., Alowaimer, A. N., & Swelum, A. A. (2019). Isolation, conventional and molecular

characterization of Salmonella spp. from newly hatched broiler chicks. AMB Express, 9(1), 136. https://doi.org/10.1186/s13568-019-0821-6

Senacsa. (s.f). *Producto de uso veterinarios* [Www.senacsa.gov.py]. Producto de uso veterinarios. https://www.senacsa.gov.py/index.php/Temas-pecuarios/productos-de-uso-veterinario#:~:text=Producto%20veterinario%20se%20coªsidera%20a,por%20medio%20de%20alimentos%20mezclados.

Shalka. S, Silva dos Reis. V, 70rofesores70mportância da educação ambiental na fo70rofesoresrofessores: Uma análise crítica. Revista Brasileira de Educação Ambiental, 18(2), 213-228.

Sieger, M. (2020*). Indicadores microbiológicos de inocuidad en alimentos. Indicadores microbiológicos de inocuidad en alimentos*. https://www.miuras.com.co/indicadores-microbiologicos/.

Stroppel, L., Schultz-Fademrecht, T., Cebulla, M., Blech, M., Marhöfer, R. J., Selzer, P. M., & Garidel, P. (2023). Antimicrobial Preservatives for Protein and Peptide Formulations: An Overview. Pharmaceutics, 15(2), 563. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020563

Tazón Fernando (2022) *Rotación de desinfectantes*. https://www.fernandotazon.com.es/2022/07/21/rotacion-de-desinfectantes/

Tomazzini, A. (2022). Estudios para soportar el almacenamiento y transporte de productos a granel https://indufarma.com.uy/estudios-para-soportar-el-almacenamiento-y-transporte-de-productos-a-granel/

U.S.P. United States Pharmacopeia (s.f) *From guesswork to standards: The history of medicine quality*. https://www.usp.org/200-anniversary/history-of-medicine-quality

USP 51. United States Pharmacopeia. Antimicrobial Effectiveness Testing. En United States Pharmacopeia. 2023.

USP 1112. United States Pharmacopeia. Microbiological Examination of Nonsterile Products - Tests for Specified Microorganisms. En United States Pharmacopeia 2023.

USP 1111. United States Pharmacopeia. Microbiological Examination of Nonsterile Products: Acceptance Criteria for Pharmaceutical Preparations and Substances for Pharmaceutical Use. En United States Pharmacopeia 2023.

USP 62. United States Pharmacopeia. Microbiological Examination of Nonsterile Products - Tests for Specified Microorganisms. En United States Pharmacopeia 2023.

USP 61. United States Pharmacopeia. Microbiological Examination of Nonsterile Products - Microbial Enumeration Tests. En United States Pharmacopeia 2023.

USP 1231. United States Pharmacopeia. Water for Pharmaceutical Purposes. En United States Pharmacopeia 2023.

Valtek S.A (2021) *Ag–r Xilosa–- Lisina - Desoxicolato (Agar XLD)* https://www.valtek.cl/wp-content/uploads/2020/02/Agar-XLD-Valtek-Version-3.pdf

Williams. R (2006). Estándares oficiales de referencia de la USP: conceptos de Metrología, visión general y temas y oportunidades científicas. Revista de Análisis Farmacéutico y Biomédico, 40(1), 3-15.

World Health Organization. (2007). Quality Assurance of Pharmaceuticals: A Compendium of Guidelines, Volumen 2. P (1)

Wu, W., Jin, Y., Bai, F., & Jin, S. (2015). *Pseudomonas aeruginosa*. En Molecular Medical Microbiology (pp. 753-767). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397169-2.00041 X.