



Facultad de Ciencias Naturales Y Exactas

Departamento de Farmacia

Trabajo de Diploma

en opción al título de Licenciada en Ciencias Farmacéuticas

Título: Evaluación de tres desinfectantes para uso en la Industria Farmacéutica Líquidos Orales de Bayamo.

Autora: Marlen Leyva Torres

Tutores: M.S.c Leobel Fajardo Cedeño.
M.S.c Enieyis Tur Naranjo

Curso Escolar

2017-2018

Hay personas que ocupan en mi vida un lugar muy especial, por el solo hecho de hacerme siempre tan feliz y por iluminar mi camino con todo su amor y dedicación. A ellos personalmente les dedico este triunfo:

♥ A mi madre Edith Torres Verdecia: Por ser mi mamita linda, confiar en mí y darme seguridad infinita, por estar siempre ahí y arriesgarlo todo para hacer realidad mis sueños, por su gran amor y dedicación.

♥ A mi padre Julio César Leyva Aldana: Por ser el mejor papá del mundo, por amarme tanto y dedicarme su vida, eres especial.

♥ A mí amada hermana Mailen Leyva Torres: Por darme tanto amor; por formar parte de mi vida, por estar conmigo en los buenos y malos momentos; porque en ella he encontrado el apoyo y la fuerza necesaria para llevar a cabo este triunfo. Es mi angelito.

♥ A mis abuelitos Ramona Verdecia y Elpidio Torres por amarme y consentirme tanto, por su preocupación y porque sin ellos la vida no sería igual.

Agradecimientos

En este día tan especial quisiera agradecer infinitamente a todas aquellas personas que de una forma u otra contribuyeron a que este sueño se hiciera realidad:

♥ Primeramente, debo agradecerle a Dios y también a la Virgencita de la Caridad, por acompañarme siempre y permitirme llegar hoy hasta aquí.

♥ A mis padres: Edith Torres Verdecia y Julio César Leyva Aldana que son lo más grande e importante en mi vida, por su amor, cariño, apoyo, dedicación y comprensión, los amo.

♥ A mis abuelos: Ramona Verdecia y Elpidio Torres por todo el amor que me dan y por siempre estar ahí para mí, son los mejores abuelos del mundo.

♥ A mi querida hermanita por ser mi angelito de la guarda y ayudarme siempre en todo, por decirme cuando algo está mal aunque no me guste, por ser mi amiga incondicional y amarme tanto, yo también te amo Manín.

♥ A mi tutor y amigo: Leobel Fajardo Cedeño por ser el mejor tutor de todos, por su dedicación, paciencia y disposición a la hora de llevar a cabo esta investigación, además de su amistad sincera e incondicional y su cariño para conmigo, te quiero mucho amor.

♥ A mi tutora Enieyis Tur Naranjo por ayudarme con mi investigación, por tenerme paciencia y por su disposición, yo la aprecio mucho y lo de loca es de cariño ella lo sabe.

♥ A mis compañeras de cuarto: Yadiana (Yadi), Yuselis, Marleis y Vilma por soportarme y aguantarme siempre, además de ayudarme en aquellos momentos cuando tanto lo necesité y por compartir conmigo lo bueno y lo malo en estos cinco años, en especial a Yady ella sabe que es como mi hermanita.

♥ A Yoandris Jay correa, alguien muy especial para mí, por brindarme su apoyo, por su amor a pesar de todo, por estar conmigo una parte de estos años de arduo estudio apoyándome.

♥ A Leonardo Rosabal mi compañero y amigo por brindarme su apoyo, por su amistad sincera y por apoyarme cuando lo necesité.

♥ A todos mis vecinos (Pipo, Mayi, Anyelín, Oliva, Bauta, Yamilé, Davicito, Reiso, Nolber, Kenia, Mireyita) por preocuparse y ayudarme cuando lo he necesitado, por su cariño y por ser como una familia.

Agradecimientos

- ♥ A mi primo Leodani por tantos consejos que me ha dado, por cuidarme y por su cariño infinito yo si te quiero aunque no tengas bicicleta.
- ♥ A mis amiguitas Elisa (mimi), Yarisbel y Yudy por ser tan buenas conmigo aunque me conocen hace poco tiempo, las quiero.
- ♥ A Lesyanis (mi primi querida), Sheila, Sucel (tiki), Angelita y Ana rosa mis amiguitas, por quererme tanto y siempre saber cómo hacerme despejar como dicen ellas, con fiestas y hablando de chicos, por estar ahí en tantos años y por compartir conmigo tantas cosas.
- ♥ A Osmani Viltre por ser tan buen amigo porque él es parte esencial para que hoy yo esté realizando este sueño.
- ♥ A los profesores Tania y Julio César en particular, que me apoyaron cuando tuve un momento difícil y me ayudaron a seguir adelante, además de enseñarme como ser mejor persona.
- ♥ A todo el claustro de profesores, los cuales contribuyeron en mi formación como Licenciada en Ciencias Farmacéuticas.
- ♥ A todas las personas que me quieren y que de una forma u otra contribuyeron para que tantos años de esfuerzo y sacrificio hoy tengan un resultado, a todos

Muchas Gracias

Resumen

Los desinfectantes en la industria farmacéutica son necesarios para evitar que los microorganismos patógenos afecten la calidad de los medicamentos, evitando así el deterioro de las producciones farmacéuticas. En este trabajo se evaluaron 3 desinfectantes: NDP-Surfaplust 70%, NDP-Surfaclin 0.5% y 2% y Tristel Jet gel activado 0.12%, para su aprobación en la Empresa Líquidos Orales de Bayamo. Se realizaron pruebas de uso en el entorno farmacéutico en una línea de producción de medicamentos orales en diversas superficies: paredes, pisos, mármol y acero inoxidable. Todos los desinfectantes mostraron efectividad, disminuyendo el número de microorganismos en más del 90% de la población microbiana inicial exceptuando el NDP-Surfaclin a la concentración del 0,5%. El piso fue la superficie de mayor contaminación, mientras que el acero inoxidable fue la superficie donde hubo menor conteo microbiano después de la desinfección. Se realizaron pruebas de reto microbiano utilizando cepas de referencia y microorganismos aislados del ambiente de producción. Los mayores halos de inhibición se obtuvieron en microorganismos Gram positivos seguidos de las especies de microorganismos Gram negativos. El menor halo de inhibición correspondió siempre a la *Pseudomonas aeruginosa*. Se verificaron las características de los desinfectantes evaluados según las que debe cumplir un desinfectante ideal, en base a esto se elaboró e implementó una ficha técnica para el buen uso de los mismos. Se realizó una capacitación del personal que trabaja con las sustancias desinfectantes obteniéndose una puntuación de 82.35% quedando evaluado el proceso de capacitación en la categoría bien.

Palabras claves: desinfectantes, contaminación, industria farmacéutica, microorganismos.

Abstract

Disinfectants in the pharmaceutical industry are necessary to prevent pathogenic microorganisms from affecting the quality of medicines, thus avoiding the deterioration of pharmaceutical productions. In this work 3 disinfectants were evaluated: NDP-Surfaplus 70%, NDP-Surfaclin 0.5% and 2% and Tristel Jet gel activated 0.12%, for approval in the Oral Liquids Company of Bayamo. Tests of use in the pharmaceutical environment were conducted in a production line of oral medications in various surfaces: walls, floors, marble and stainless steel. All the disinfectants showed effectiveness, decreasing the number of microorganisms in more than 90% of the initial microbial population except NDP-Surfaclin at the concentration of 0.5%. The floor was the most contaminated surface, while stainless steel was the surface where there was the lowest microbial count after disinfection. Microbial challenge tests were performed using reference strains and microorganisms isolated from the production environment. The greatest inhibition halos were obtained in Gram-positive microorganisms followed by the Gram-negative microorganism species. The lowest halo of inhibition always corresponded to *Pseudomonas aeruginosa*. We verified the characteristics of the disinfectants evaluated according to which an ideal disinfectant must comply, based on this a technical sheet was drawn up and implemented for the proper use of them. A training of the personnel working with the disinfectant substances was carried out; obtaining a score of 82.35%, and the training process in the category was evaluated well.

Keywords: *disinfectants, contamination, pharmaceutical industry, microorganisms.*

<i>Índice</i>	
Introducción	1
Problema Científico	3
Hipótesis	3
Objetivo general	3
Objetivos específicos	4
Capítulo I. Revisión Bibliográfica	5
I.1 Importancia de la industria farmacéutica	5
I.2 Limpieza y desinfección en la Industria farmacéutica. Objetivos y factores a considerar.	6
I.3 Selección del desinfectante	7
I.3.1 Factores que pueden afectar la eficacia de los desinfectantes	8
I.4 Pruebas para demostrar eficacia de desinfectantes	9
I.5 Características de un buen desinfectante	10
I.6 Tipos de desinfectantes	11
I.7 Mecanismos de acción de los desinfectantes	13
I.8 Programa de rotación de desinfectantes.	14
I.9 Mecanismos de resistencia microbiana	14
I.9.1 Resistencia de bacterias Gram positivas	15
I.9.2 Resistencia de bacterias Gram negativas	15
I.9.3 Resistencia de las esporas	15
I.9.4 Resistencia de hongos	16
Capítulo II. Materiales y métodos	17
II.1 Desinfectantes a evaluar	17
II.2 Pruebas de uso a los desinfectantes evaluados	17
II.3 Pruebas de reto microbiano	17
II.3.1 Preparación de los medios de cultivo	17
II.3.2 Cepas a emplear	18
II.3.3 Preparación de los inóculo	18
II.3.4 Descripción del ensayo	18
II.4 Implementación de una ficha técnica para el uso de los desinfectantes	19

II.5 Capacitación del personal	19
Capítulo III. Resultados y discusión	22
III.1 Desinfectantes evaluados	22
III.2 Efectividad de los desinfectantes en condiciones de uso	24
III.3 Evaluación de los desinfectantes mediante pruebas de reto microbiano	32
III.4 Implementación de fichas técnicas para el uso de las sustancias desinfectantes	36
III.5 Resultados de la capacitación del personal	39
Conclusiones	
Recomendaciones	
Referencias Bibliográficas	
Anexos	

Introducción

El nivel de desarrollo de un país se mide, entre otras cosas, por los indicadores de salud de la población y dentro de estos, la producción de medicamentos es un parámetro importante para el progreso social. En este aspecto la industria farmacéutica juega un papel fundamental pues en ella recae la responsabilidad de producir fármacos con un nivel de calidad requerido que garanticen a su vez protección, cura y mejoría del estado de salud de la población.

Cuba no es un país aislado al desarrollo actual que acontece en todo el mundo y en su afán por aumentar el nivel de salud de sus habitantes ha emprendido un amplio programa para aumentar la producción de su industria farmacéutica y completar en breve plazo el suministro de los medicamentos más demandados, a la vez que busca incrementar las exportaciones.

Por este motivo resulta crítico que cualquier empresa en este rubro siga las normas de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) en los locales destinados al control microbiológico de productos farmacéuticos. Los medicamentos resultan imprescindibles y con ellos su calidad, pues reducen la mortalidad prematura, disminuyen la morbilidad y garantizan el tratamiento de las enfermedades crónicas mejorando así la calidad de vida, pero a su vez, estos son susceptibles a contaminación microbiana por diferentes vías, entre ellas se pueden citar: aire, agua, personal, equipo, limpieza ineficiente, etc. Por ende, la presencia y crecimiento de microorganismos en los medicamentos puede ocasionar riesgos importantes para la salud o alterar las características farmacológicas del mismo siendo inimaginables las consecuencias que esto puede ocasionar, por lo que es de vital importancia una buena realización de los procesos de limpieza y desinfección en los locales de producción.¹

La implementación de programas adecuados de limpieza y desinfección en la industria farmacéutica persiguen controlar los microorganismos alteradores que no permiten obtener productos de calidad desde el punto de vista microbiológico.

En la actualidad se hace necesario la producción de fármacos que aseguren la no presencia de partículas extrañas en ellos, y aun cuando el empleo de tecnologías garantiza un ambiente de trabajo con niveles de partículas muy bajos y los materiales

que se emplean cuentan con una preparación óptima, es detectada la aparición de partículas. Es por esta razón que la implementación de programas de limpieza y desinfección en las superficies de trabajo y las que están en contacto directo con el producto, unido a la rotación de desinfectantes en las áreas de producción de medicamentos con el objetivo de evitar generación de tolerancias en la microbiota contaminante, debe ser de amplio conocimiento y utilización.^{2, 3}

Un ejemplo de Industria Farmacéutica de suma importancia en nuestro país tanto por el tipo de medicamentos que produce, como por la demanda de sus producciones es el Laboratorio Farmacéutico Líquidos Orales de Bayamo, donde se implementa un sistema de gestión integrado basado en la aplicación de BPF, en el que se cuenta con procedimientos normalizados de operación (PNO) para garantizar la reproducibilidad de las operaciones.

Esta industria, así como todas las que se dedican a la producción de medicamentos deben de asegurar productos libres de microorganismos que no generen ningún daño a la salud humana, por lo que el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación, así como la realización efectiva de los procesos de limpieza y desinfección son indispensables para lograr la máxima calidad de las producciones farmacéuticas que allí se elaboran.

Sin embargo, para realizar estos procesos en las superficies de trabajo de las áreas de producción de la Fábrica Líquidos Orales de Bayamo solamente se cuenta con un solo desinfectante, el bromuro de laurildimetilbencilamonio (k-ller), el cual se utiliza en la desinfección tanto del equipamiento como de las superficies de los locales de producción. Esto trae como consecuencia un elevado consumo del mismo y una posible resistencia de los microorganismos que puedan estar presentes en los ambientes de producción. Debido a este sobreconsumo del desinfectante cuando no existe disponibilidad del mismo se recurre a la solución hidroalcohólica al 70%, la cual es más aceptada como antiséptico, y en el contexto actual de la industria farmacéutica se considera solo para la desinfección de las manos del personal que trabaja en contacto con el producto abierto, para evitar así la contaminación del mismo.⁴

Por lo tanto, debido a que la empresa Líquidos Orales de Bayamo produce medicamentos líquidos en soluciones y suspensiones orales no estériles y para los cuales los microorganismos que pueden causar mayor contaminación son los bacilos Gram positivos aerobios esporulados que se pueden encontrar en el ambiente de producción, la solución hidroalcohólica no es un buen desinfectante debido a que no elimina las esporas bacterianas, por lo que los microorganismos se mantienen sobre las superficies. El tiempo de exposición de la misma es de aproximadamente 20 minutos o más dependiendo de la carga microbiana de la superficie que se va a desinfectar. En cuanto a la estabilidad, la solución hidroalcohólica al 70% tiene un exponente de concentración de 9, lo que significa que reduce su actividad microbiana en 3^9 veces al ser diluido, por lo que su acción bactericida se pierde muy rápido.⁵

Problema Científico:

No se cuenta con suficientes desinfectantes para uso en las unidades de formulación y envase de la Fábrica Líquidos Orales de Bayamo, para la realización de los procesos de limpieza y desinfección.

Hipótesis:

La evaluación de nuevos desinfectantes permitirá el empleo y rotación de los mismos en las unidades de formulación y envase de la Fábrica Líquidos Orales de Bayamo, evitando así una posible resistencia microbiana por el uso prolongado de un mismo desinfectante.

Objetivo general:

Evaluar la efectividad de tres desinfectantes, para uso en los procesos de limpieza y desinfección en la planta de formulación y envase de la Fábrica Líquidos Orales de Bayamo.

Objetivos específicos:

1. Comprobar mediante la realización de pruebas de uso la efectividad de los desinfectantes en estudio.
2. Demostrar la efectividad de los desinfectantes mediante la realización de pruebas de reto microbiano utilizando cepas de referencia y microorganismos aislados del ambiente de producción.
3. Implementar una ficha técnica que contenga la información necesaria acerca de cada desinfectante evaluado.
4. Realizar y evaluar una capacitación para todo el personal que va a trabajar con las soluciones desinfectantes.

Capítulo I. Revisión Bibliográfica

I.1 Importancia de la industria farmacéutica.

La industria farmacéutica es considerada hoy en día a nivel mundial un importante elemento de los sistemas de asistencia sanitaria de todo el mundo; la misma está constituida por numerosas organizaciones públicas y privadas dedicadas al descubrimiento, desarrollo, fabricación y comercialización de medicamentos para la salud humana y animal.⁶

Su fundamento es la investigación y desarrollo (I+D) de nuevos medicamentos para prevenir o tratar las diversas enfermedades y alteraciones, teniendo en cuenta que los principios activos que se utilizan en la producción de los medicamentos presentan una gran variedad de actividades farmacológicas y propiedades toxicológicas que es necesario vigilar atentamente.^{7, 8}

Numerosos países han adoptado reglamentos aplicables al desarrollo y la autorización de comercialización de los fármacos. En ellos, se establecen requisitos estrictos de buenas prácticas de fabricación que garantizan la integridad de las operaciones industriales y a su vez la calidad, seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos.⁶

Uno de los principales problemas a los cuales la industria farmacéutica se enfrenta en la actualidad, es demostrar el cumplimiento de los estándares ambientales en sus áreas de trabajo, principalmente en las consideradas como áreas asépticas. La existencia de éstas, permite trabajar en condiciones higiénicas óptimas en las que el número de agentes microbianos se vean reducidos al mínimo.

Por este motivo, es crítico que cualquier empresa farmacéutica siga las Normas de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) regidos fundamentalmente por las Normas ISO⁷, y por diferentes guías regulatorias establecidas por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) y la Organización Mundial de la Salud (OMS).⁹⁻¹³

Es de gran importancia la fabricación de medicamentos que generen una respuesta eficaz frente a la dolencia del paciente y a la vez garanticen un alto grado de confiabilidad, que es medida por la calidad ofrecida. Para evitar fallas en la calidad es necesario tener en cuenta el control de la presencia de microorganismos que pueden generar contaminación, deterioro o alteración de los productos farmacéuticos.

Para controlar la proliferación de los microorganismos, es necesario que cada empresa implemente programas de limpieza y desinfección que mantengan los niveles higiénicos de las áreas de producción y que garanticen que los microorganismos en estas áreas se mantengan en los niveles establecidos. Las agencias regulatorias exigen frente al control de la contaminación implementar métodos válidos para evaluar la eficacia de los desinfectantes usados en las áreas.^{10, 13}

I.2 Limpieza y desinfección en la Industria farmacéutica. Objetivos y factores a considerar.

La limpieza es el proceso mediante el cual se logra la eliminación de la suciedad en las superficies aplicadas, por otro lado, la desinfección es la eliminación de los microorganismos infecciosos o la reducción de los mismos a niveles que no constituyan un peligro para la salud pública.

El objetivo de los procedimientos de limpieza y desinfección en una industria farmacéutica es eliminar o reducir hasta el mínimo posible la carga microbiana presente en los equipos, superficies y ambientes en donde son llevados a cabo los diferentes procesos de elaboración de los medicamentos, con el fin de obtener una calidad óptima de los mismos desde el punto de vista microbiológico.

La eliminación o disminución de la carga microbiana está determinada por factores como: la naturaleza de las superficies que entran en contacto con los productos que se procesan y la remoción por acción mecánica de los restos de materias primas incrustadas o adheridas a superficies y equipos. Para lograr una buena limpieza y desinfección en las instalaciones es necesario conocer las posibles formas de contaminación, para que de esta manera se pueda implementar un sistema de control y prevención adecuado. Un descuido en la limpieza tiene como consecuencia la proliferación de microorganismos y/o presencia de partículas. Los principales factores

descontaminación a tener en cuenta son el personal, el aire y los elementos e instalaciones utilizados durante el proceso de elaboración.¹⁴

La implementación de un programa adecuado de limpieza y desinfección en la industria farmacéutica, encaminado al mejoramiento continuo de los procesos requiere de un compromiso de todo el personal del laboratorio farmacéutico, ya que, gracias a la realización de un buen proceso de limpieza y desinfección en las producciones, se logran medicamentos con calidad, los cuales son ofrecidos a los consumidores de forma óptima. Por otro lado, una mala realización de estos procesos puede generar alteraciones en la salud de los mismos y retardar la evolución competitiva y la imagen corporativa de la empresa productora.¹⁵

Usualmente un programa de limpieza y desinfección efectivo es parte del proceso que debe llevar a cabo cada industria farmacéutica. Un buen programa se debe adecuar a las características de los microorganismos encontrados durante el proceso de producción, de tal forma que se pueda garantizar la remoción total de estos, para que el desinfectante aplicado logre reducir al mínimo, sin ninguna interferencia los microorganismos presentes en las superficies.

El proceso de desinfección puede ser producido por medios físicos como el calor, radiaciones UV, o por medio de sustancias químicas denominadas desinfectantes. El desinfectante actúa sobre el agente infeccioso produciendo la muerte del mismo por diferentes mecanismos por lo que es importante hacer una buena selección de los desinfectantes a utilizar en los procesos de desinfección.¹⁶

I.3 Selección del desinfectante

La selección de desinfectantes adecuados y la verificación de su eficacia en pruebas de desafío de superficie son cruciales en el desarrollo de un programa de limpieza y desinfección. El personal involucrado en la desinfección requiere capacitación en microbiología, prácticas industriales de limpieza y desinfección, manejo seguro de desinfectantes concentrados, preparación y eliminación de desinfectantes, y métodos de aplicación adecuados. Se debería recalcar que la preparación de diluciones correctas es un punto crítico ya que las fallas de muchos desinfectantes pueden atribuirse al empleo de soluciones desinfectantes muy diluidas. Los desinfectantes que

por lo general se usan en áreas de procesamiento y llenado asépticos se diluyen con agua purificada estéril y se preparan asépticamente. Como alternativa, se puede diluir el desinfectante con agua purificada y luego esterilizar por filtración para eliminar microorganismos que probablemente puedan persistir en el desinfectante. Los desinfectantes diluidos deben tener una fecha de expiración asignada basada en estudios de efectividad.^{5, 17}

La eficacia de los mismos depende de factores físicos-químicos, según Holah (1995), los factores con mayor influencia en la capacidad desinfectante son las condiciones de crecimiento y tipo de microorganismo, pH, temperatura, tiempo y concentración de desinfectante.¹⁸

I.3.1 Factores que pueden afectar la eficacia de los desinfectantes.

➤ Condiciones de crecimiento y tipo de microorganismo

Idealmente un desinfectante debe tener un amplio espectro contra bacterias, hongos, virus y esporas. Es conocido que el microorganismo es más resistente si se encuentra formando biofilms que cuando está en suspensión, ya que ejerce un efecto protector y dificulta la acción de los desinfectantes.¹⁸

➤ pH

Los desinfectantes pueden ser afectados por el pH del agua en que se diluyen. El pH afecta el grado de ionización del producto, las formas ionizadas de los productos son capaces de atravesar más fácilmente la membrana de los microorganismos.¹⁸

➤ Temperatura

Los desinfectantes deberán ser efectivos en el más amplio rango posible de temperatura, estas oscilan entre 5°C y máximas de 55°C. En la mayoría de los productos al aumentar la temperatura aumenta su eficacia hasta alcanzar un punto máximo, punto a partir del cual el incremento de la temperatura produce una pérdida del potencial biocida. La estabilidad de algunos desinfectantes desciende a altas temperaturas y también algunos se tornan más corrosivos en superficies a altas temperaturas.^{14, 18}

➤ Tiempo de contacto

Para que los desinfectantes sean efectivos, en primer lugar, deben de atravesar la envoltura celular hasta sus sitios diana. Un tiempo de contacto suficiente del desinfectante con la célula es requerido para asegurar la desinfección y alcanzar el propósito general que se persigue, que es reducir la población microbiana en un orden de 5 unidades logarítmicas, en 5 minutos de contacto con una prueba de suspensión.

En los productos que forman espumas o son geles, los tiempos de aplicación suelen ser superiores a 5 minutos. Por otro lado, el tiempo de aplicación va ligado a la concentración de desinfectante aplicada, cuando se utilizan concentraciones bajas por lo general los tiempos de aplicación suelen ser mayores y viceversa, estando para la mayoría de los desinfectantes entre 10 y 15 minutos.^{18, 19}

➤ Concentración

Cuando se aplica un desinfectante sobre una superficie la relación entre la muerte microbiana y la concentración de desinfectante no es lineal, pero se sigue una típica curva de muerte microbiana. En esta curva, las poblaciones se resisten a la muerte a bajas concentraciones de desinfectante, pero cuando la concentración se aumenta este punto se alarga hasta que la población sucumbe a la acción del desinfectante.¹⁸

I.4 Pruebas para demostrar eficacia de desinfectantes.

Para demostrar la eficacia de un desinfectante en un entorno de fabricación de productos farmacéuticos puede considerarse necesaria la realización de las siguientes pruebas: (1) pruebas de dilución de uso (analizar la eficacia de los desinfectantes a varias concentraciones y tiempos de contacto contra una amplia variedad de organismos estándares de prueba y aislamientos ambientales); (2) pruebas de desafío de superficie, (usando microorganismos estándares de prueba y microorganismos que son aislamientos ambientales típicos, los cuales se enumeran por medio de métodos de hisopado, enjuague de superficie o placa de contacto.

Aplicando desinfectantes sobre las superficies a la concentración de uso seleccionada y durante un tiempo de contacto especificado y determinando la reducción del logaritmo de los microorganismos de desafío); y (3) una comparación estadística de la frecuencia de aislamiento y números de microorganismos aislados antes y después de la

implementación de un nuevo desinfectante. Esto se considera necesario ya que, según lo establecido por las Normas de Buenas Prácticas de Fabricación, los pasos críticos de un proceso, como la desinfección de áreas de procesamiento aséptico, requieren validación.⁵

Otras de las pruebas que se realizan es la prueba del coeficiente fenólico, concentración mínima inhibitoria y mínima bactericida, recuento en placa y dilución en tubo. Estas pruebas deben tener un criterio de aceptación realista.⁵

En la práctica, es muy conocida la prueba del ``Coupon´´, para la cual es necesario inocular una cantidad suficiente de organismos en un cuadrado de 2 pulgadas x 2 pulgadas de la superficie que está siendo descontaminada, es decir, un cupón (coupon), para demostrar una reducción de al menos 2 unidades logarítmicas (para esporas bacterianas) y 3 unidades logarítmicas (para bacterias vegetativas) durante un tiempo de contacto predeterminado (es decir, 10 minutos por encima de la recuperación observada con la aplicación de un desinfectante de control).^{5, 20}

I.5 Características de un buen desinfectante.

Es necesario tener en cuenta que los desinfectantes que van a ser utilizados en las industrias farmacéuticas deben cumplir varios parámetros, dentro de los cuales, podemos destacar:

- Actividad antimicrobiana: Deben ser eficaces, es decir, capaz de destruir lo más rápidamente posible a los microorganismos. Deben destruir la mayoría de las esporas fúngicas y ser eficaces contra las bacterias Gram positivas y Gram negativas.

A baja concentración deben tener un amplio espectro de actividad antimicrobiana.

- Solubilidad: Deben ser soluble en agua u otros solventes, en la proporción necesaria, para su uso efectivo y arrastrables por enjuagado.
- Estabilidad: Durante el almacenamiento los cambios en sus propiedades deben ser mínimos y no deben causar una pérdida significativa de su acción germicida.

- Homogeneidad: La preparación debe ser uniforme en composición, de manera que los ingredientes activos estén presentes en cada aplicación.
- Toxicidad: No deben ser tóxicos para el hombre ni los animales. Deben ser tóxicos para los microorganismos a la temperatura ambiente, para que al usarlos no sea necesario elevar la temperatura más allá de la que se encuentra normalmente en el lugar donde se va a utilizar.
- No ser irritantes a los ojos ni a la piel.
- Capacidad desodorante: Desodorizar mientras desinfecta es una propiedad deseable. Idealmente el desinfectante debe ser inodoro o tener un olor agradable.
- Capacidad detergente: Un desinfectante que sea a la vez detergente cumple 2 objetivos: limpieza y desinfección: la acción limpiadora mejora la efectividad del desinfectante.
- Disponibilidad: Deben estar disponible en grandes cantidades a un precio razonable.
- Ser lo suficientemente estables en presencia de residuos orgánicos y si fuera necesario en presencia de aguas duras.
- No deben ser corrosivos, ni dar color a las superficies donde se vayan a emplear.
- Deben actuar en un tiempo relativamente corto.²¹

No existe definitivamente un desinfectante con la virtud de actuar a plenitud cuando es usado en presencia de materia orgánica. Esto sugiere que una desinfección eficaz estará precedida de una serie de precauciones preliminares a la aplicación del desinfectante elegido, que busca obtener el mayor provecho.

Las dificultades en la eliminación de patógenos pueden acarrear episodios de contaminación que pueden mantenerse durante largos períodos de tiempo. Ello dificulta su eliminación definitiva y evidencia la poca eficacia del tratamiento con el desinfectante. Si este no es correcto, los microorganismos pueden sobrevivir en las superficies. Al mismo tiempo, se facilita su adaptación y persistencia.^{22, 23}

I.6 Tipos de desinfectantes

La desinfección es el proceso físico o químico por medio del cual se eliminan los microorganismos patógenos de objetos inertes. Dependiendo de la capacidad del agente para destruir microorganismos se definen en tres niveles de desinfección: alto, intermedio y bajo.²⁴

Desinfectantes de alto nivel (III): Es un proceso por medio del cual se eliminan todos los microorganismos, incluyendo los virus lipofílicos, hidrofílicos y *Micobacterium tuberculosis*, excepto gran cantidad de esporas.²⁵

En condiciones estrictamente controladas este procedimiento elimina virus, hongos, formas vegetativas bacterianas, incluidas las micobacterias y solo admiten la presencia de algunas esporas bacterianas consideradas convencionalmente como no patógenas, en este grupo se pueden incluir el orto-ftalaldehído, formaldehído al 8% en alcohol al 70%, glutaraldehído 2%, peróxido de hidrógeno, ácido peracético y dióxido de cloro.²⁶⁻²⁸

Desinfectantes de nivel intermedio (II): Proceso mediante el cual se inactivan microorganismos como *Mycobacterium tuberculosis*, las bacterias vegetativas, la mayoría de los virus y hongos; pero no destruyen las esporas bacterianas.^{29, 30}

Desinfectante de bajo nivel (I): Este procedimiento puede inhibir o destruir a la mayor parte de las bacterias en estado vegetativo, algunos hongos y virus, pero no se puede depender de ellos para eliminar microorganismos resistentes tales como bacilos de la tuberculosis o esporas bacterianas. Los compuestos mercuriales y los compuestos de amonio cuaternario (QAC) como el cloruro de benzalconio se consideran desinfectantes de baja actividad.²⁶

Los compuestos de amonio cuaternario son sales de amonio sustituidas por grupos arilo o alquilo. El anión es generalmente un cloruro o un bromuro. El catión es parte activa de la molécula, mientras que el anión es solo importante en lo que concierne a la solubilidad del compuesto. Las sustituciones son teóricamente muchas, pero para conseguir la máxima actividad, la parte catiónica debe contener entre 8 y 18 átomos de carbono.³¹

Generalmente son inodoros, incoloros, no irritantes, desodorizantes, de elevada actividad y tienen acción detergente. Se inactivan en presencia de jabones y son muy estables en soluciones concentradas.^{30, 32}

Detergentes desinfectantes

Los detergentes desinfectantes comúnmente conocidos como detergentes antimicrobianos, son esencialmente combinaciones de ingredientes compatibles y complementarios. Contienen además un detergente de forma que la limpieza y desinfección se lleva a cabo en una sola operación. En la práctica, las formulaciones de detergentes desinfectantes suelen contener otros componentes, como agentes secuestrantes y tampones, siendo frecuente incluir dos agentes surfactantes en una sola formulación siempre y cuando estos sean compatibles. Cualquiera que sea su fórmula, un buen detergente desinfectante debe ser eficaz frente a una gran variedad de suciedades y amplio espectro de microorganismos.²²

I.7 Mecanismos de acción de los desinfectantes.

La actuación de las sustancias químicas con acción desinfectante, se centra por lo general en algún punto concreto de la estructura de los microorganismos o ejercen su acción sobre algún mecanismo vital. La siguiente tabla muestra los diferentes mecanismos de acción de diversos desinfectantes en las células microbianas.³³

Tabla I. Mecanismo de acción de los desinfectantes.

Objetivo	Desinfectante
Pared celular	Formaldehído, hipoclorito y mercuriales
Membrana citoplasmática	Anilidas y hexaclorofeno
Enzimas de membrana, acción sobre la cadena de transporte de electrones	Hexaclorofeno
Acción sobre el ATP	Clorhexidina y óxido de etileno
Acción sobre enzimas con grupos SH	Óxido de etileno, glutaraldehído, peróxido de hidrógeno, hipoclorito, yodo y mercuriales
Acción sobre la permeabilidad de membrana	Alcoholes, Clorhexidina y compuestos de amonio cuaternario.
Ribosomas	Peróxido de hidrógeno y mercuriales

Ácidos nucleicos	Hipocloritos
Grupos amino	óxido de etileno, glutaraldehído, hipoclorito
Oxidación general	óxido de etileno, glutaraldehído, hipoclorito

I.8 Programa de rotación de desinfectantes.

La rotación con dos o tres desinfectantes es la mejor medida para prevenir la aparición de fenómenos de resistencia y adaptación. En esencia, cada cierto tiempo, dependiendo del laboratorio, el tipo de contaminación y la extensión de la misma, se cambia el tipo de desinfectante creando un ciclo con dos y preferiblemente tres productos de desinfección diferentes.

Se recomienda la rotación de un desinfectante eficaz con un esporicida. Es prudente reforzar el empleo diario de desinfectantes bactericidas con el uso semanal (o mensual) de un agente esporicida. La aplicación diaria de agentes esporicidas no es generalmente recomendada dada su tendencia a corroer equipos y debido a potenciales problemas de seguridad ante la exposición crónica del operador. Otros esquemas de rotación del desinfectante pueden justificarse en la revisión de los datos históricos de control ambiental.²⁴

El desarrollo de resistencia microbiana a los desinfectantes es menos probable que ocurra a niveles significativos, ya que los desinfectantes son agentes biocidas más poderosos que los antibióticos. Sin embargo, los microorganismos aislados con mayor frecuencia de un programa de control ambiental pueden someterse periódicamente a pruebas de dilución de uso con agentes empleados en el programa de desinfección, para comprobar su susceptibilidad ya que hay diferencias reales entre las especies distintas con respecto a su resistencia a los efectos letales de sanitizantes diferentes.^{5,34}

I.9 Mecanismos de resistencia microbiana.

Los microorganismos en función de su estructura celular, composición y fisiología, varían en su respuesta a los desinfectantes. La mayor resistencia la presentan las esporas bacterianas, seguidas de las micobacterias, pequeños virus no encapsulados, bacterias Gram negativas, bacterias Gram positivas y, por último, los virus con cápsula lipídica. Los hongos, generalmente son más resistentes que las levaduras y mucho más

resistentes que las bacterias no esporuladas, pero más sensibles que las bacterias esporuladas.³⁵

Los microorganismos pueden desarrollar diferentes tipos de resistencia frente a los diversos desinfectantes utilizados, esto radica en su pared celular, morfología y composición.

Algunos microorganismos crecen y ocasionalmente forman una masa de células llamada biopelícula, que define a toda la microbiota contaminante y patógena que se forma en grupos celulares, espacialmente organizados y encerrados en una matriz de polímeros orgánicos, sobre la superficie de los alimentos o las superficies en contacto con ellos. La presencia de estas biopelículas en las superficies afecta a la eficacia de los agentes antimicrobianos, bien sea por interacción con la matriz (células y polímeros), o por la escasa difusión de los antimicrobianos a través de ella.³⁶

I.9.1 Resistencia de bacterias Gram positivas

La pared celular de estas bacterias está compuesta de péptidoglicano y ácidos teicoicos, pero ninguno de estos parece ser una gran barrera para la acción y entrada de los desinfectantes y antisépticos.

Existen unos microorganismos que pueden crecer con un aspecto mucoso y otros no, pero estas últimas mueren mucho más rápido, por lo que podría decir que esta lama juega un papel importante al actuar como una barrera física a la penetración de los desinfectantes o como una capa suelta que interactúa o absorbe el biocida.³⁴

I.9.2 Resistencia de bacterias Gram negativas

Las bacterias Gram negativas son más resistentes que las bacterias Gram positivas a los desinfectantes. La membrana externa de estas bacterias actúa como una barrera que limita la entrada de algunos desinfectantes.³⁴

I.9.3 Resistencia de las esporas

Las esporas son mucho más complejas debido a que poseen múltiples capas. La capa externa se conoce como exosporium, una fina y delicada cubierta de carácter proteico se presenta en algunas especies. El córtex es una capa de péptidoglicano de uniones laxas y el protoplasto contiene pared, membrana citoplasmática, citoplasma, nucleóide,

ADN, ARN, ácido dipicolínico, calcio, magnesio, fósforo. Es una parte importante en la resistencia frente a los desinfectantes. Esta resistencia puede ocurrir dentro de la etapa de esporulación y puede ser un evento que puede ocurrir en etapas temprana, intermedia o tardía.³⁴

I.9.4 Resistencia de hongos

Estos organismos poseen dos mecanismos de resistencia, el primero es una resistencia intrínseca que consiste en una barrera para reducir la entrada del agente microbiano. También la edad de los cultivos influencia la resistencia y la sensibilidad hacia los desinfectantes, ya que la pared es mucho menos sensible en fase estacionaria que en fase logarítmica.³⁴

Capítulo II. Materiales y métodos

II.1 Desinfectantes a evaluar

Los desinfectantes evaluados son los siguientes:

- NDP- Surfaplus: Cloruro de didecildimetil amonio 70%.
- NDP- Surfaclin: Cloruro de didecildimetil amonio 0,5% y 2%.
- Tristel Jet gel activado: Dióxido de cloro 0,12 %.

Estos desinfectantes se escogieron debido a que son de nueva introducción en la empresa y antes de implementarlos es necesario realizar su evaluación. Las concentraciones a la que se evaluaron los mismos son las sugeridas por el fabricante y el tiempo de exposición de los mismos fue de 5 minutos también sugerido por el fabricante.

II.2 Pruebas de uso a los desinfectantes evaluados

Para las pruebas de uso realizadas se empleó como método el hisopado según lo establece el Test 1116 de la USP 40. Se hisoparon superficies de 30 cm² de paredes, pisos, mármol y acero inoxidable, pertenecientes a una línea de producción de medicamentos orales. Las muestras se tomaron antes y después de realizar los procesos de limpieza y desinfección. Después de recolectar las muestras, los hisopos se colocaron en solución reguladora de dihidrógeno fosfato de potasio. De cada muestra se pipeteó 1 mL en dos placas Petri estériles a las cuales se les añadió Agar Triptona Soya de 15-20 mL por placa (método de placa vertida). Las muestras se incubaron en incubadora Friocell de 35-37°C por un período de 24 horas, posterior a la incubación se contó el número de unidades formadoras de colonias (ufc) por área de muestreo, utilizando el contador de colonias digital S. El criterio de aceptación fue: disminución del 90% de la población microbiana con respecto al primer hisopado.³⁷

II.3 Pruebas de reto microbiano.

Es la prueba que se realiza a los desinfectantes para verificar la eficacia de los mismos contra cada cepa utilizada en el ensayo.

II.3.1 Preparación de los medios de cultivo

Los medios de cultivo fueron preparados según instrucciones del fabricante y apoyado en el Procedimiento Normalizado de Operación PNO 2.9.0.024 Preparación y conservación de medios de cultivos. Los mismos se esterilizaron en autoclave vertical Tuttanauer a 121⁰C durante 15 minutos.³⁸ Véase las fichas de seguridad de los medios de cultivos en los anexos del 3 al 5.

II.3.2 Cepas a emplear

Para la realización de este trabajo se emplearon cepas bacterianas, las cuales pertenecen a la colección American Type Culture Collection (ATCC) que pertenecen a microorganismos que no deben estar presentes en las producciones orales no estériles, además de microorganismos contaminantes aislados del ambiente de producción. Los nombres científicos con sus respectivas claves se relacionan en la Tabla 1.

Tabla II. Nombres científicos y características de las cepas empleadas.

CLAVE	Nombre científico	Características morfológicas y tintoriales	Origen
A	<i>Escherichia coli</i>	Bacilos Gram negativos	ATCC 25922
B	<i>Staphylococcus aureus</i>	Cocos Gram positivos	ATCC 6538
C	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Bacilos Gram negativos	ATCC 9027
D	<i>Bacillus subtilis</i>	Bacilos Gram positivos con esporas	ATCC 6639
E	<i>Salmonella ssp</i>	Bacilos Gram negativos	ATCC 14028
F	<i>Sporosarcina sp</i>	Cocos Gram positivos	Ambiental
G	<i>Bacillus sp</i>	Bacilos Gram positivos con esporas	Ambiental

II.3.3 Preparación de los inóculos

Los microorganismos de prueba se sembraron en la superficie del medio de cultivo Agar Triptona Soya (ATS). Todos los microorganismos se incubaron en incubadora Friocell a 35⁰C $\pm$ 2 durante 18 a 24 horas. Luego de la incubación, a la biomasa obtenida se le añadió solución buffer fosfato pH= 7 $\pm$ 2 y se ajustó la concentración de células con el estándar nefelométrico de Mac Farland 0,5.³⁹

II.3.4 Descripción del ensayo

Después de ajustar la turbidez de la suspensión del inóculo, se escogió un hisopo de algodón estéril y se sumergió en la misma. El hisopo se frotó con las paredes internas del tubo para eliminar el exceso de líquido y se inoculó la superficie de una placa de ATS por el método de estrías.³⁹

Se prepararon discos de papel de filtros estériles a los cuales se les añadió las soluciones desinfectantes. Los mismos se colocaron en la superficie del medio de cultivo inoculado y además también se añadió un control positivo del crecimiento, de solución reguladora de dihidrógeno fosfato de potasio. Las placas se incubaron por 24 horas en incubadora Friocell a temperatura de $35^{\circ}\text{C} \pm 2$, los halos de inhibición se midieron incluyendo el diámetro de los discos, a mayor halo de inhibición, mayor efectividad del desinfectante según el método de Bauer y Kirby.⁴⁰

También se tomó como referencia del control positivo de la inhibición del crecimiento halos de inhibición obtenidos por discos de antibióticos sensibles para cada microorganismo.^{39, 41, 42}

II.4 Implementación de una ficha técnica para el uso de los desinfectantes.

Se procedió a elaborar una ficha técnica para el buen uso de cada uno de los desinfectantes evaluados en la fábrica, haciendo una revisión previa de las características de los mismos. La confección, revisión e implantación de los documentos se realizó mediante los requerimientos siguientes:

-Revisión / Aprobación / Emisión / Distribución de los documentos.

Para dar cumplimiento a estas etapas, se tuvo en cuenta la metodología establecida en el PG 2.1.0.001.⁴³ Para que el proceso de revisión / aprobación quedara confirmado, los involucrados dejaron plasmada su firma y fecha de revisión o aprobación, en la página 1 de los documentos. Para su distribución, se procedió al llenado del Registro de control y distribución de documentos REG PG 2.1.0.001 A₆.

-Implantación del documento.

Este proceso se llevó a cabo realizando previamente la capacitación de todo el personal implicado en la aplicación de la metodología establecida en los documentos generados.

II.5 Capacitación del personal

Teniendo en cuenta que los desinfectantes evaluados son de nueva introducción en la empresa, fue necesario después de su evaluación e implementación de las fichas técnicas de los mismos, realizar una capacitación del personal que trabaja con este tipo de productos.

Etapas 1: Selección del personal:

Se consideraron usuarios de los documentos implantados a todas aquellas personas involucradas en los procesos de limpieza y desinfección, así como las personas involucradas en los controles que se realizan a los procesos mencionados anteriormente y que, por tanto, debían conocer y estudiar lo establecido en los documentos. Se identificaron según el nivel de implicación en el proceso.

➤ Creación del grupo de estudio para la capacitación.

1. Especialista Principal del Laboratorio de Microbiología (1)
2. Especialista B ensayos físicos, químicos (2)
3. Técnico en Control Biológico (2)
4. Tecnólogos de las líneas de formulación y envase. (6)
5. Auxiliar del preparador de medicamentos (6)

Etapas 2: Planificación del Programa de capacitación

Se programó una jornada de capacitación dirigida a los técnicos y obreros. La misma fue dirigida por el Especialista Principal del Laboratorio de Microbiología, con la participación de la Diplomante autora del trabajo. Este programa responde al modelo REG PG 5.1.0.003 A6. Plan para la capacitación del personal.

Etapas 3: Ejecución del proceso de capacitación

Para garantizar la ejecución de este proceso, se prepararon seminarios sobre los aspectos fundamentales relacionados con las metodologías establecidas en los documentos, se identificaron y caracterizaron los puntos críticos del proceso con vistas a que los mismos se cumplieran como estaban establecidos.

Etapas 4: Evaluación del proceso de capacitación.

Se evaluó el proceso de capacitación a través de una evaluación escrita utilizando un cuestionario con lenguaje adecuado y preguntas precisas y claras, con la didáctica de respuestas verdaderas o falsas y con el objetivo de verificar si el proceso de capacitación había sido efectivo (Anexo 1).

Para la evaluación del examen escrito se utilizó una escala de valores de 0 – 10 puntos y el resultado obtenido se comparó con los siguientes criterios:

- Para una puntuación de 10 se obtiene categoría excelente.
- Para una puntuación de 8-9 se obtiene categoría de bien.
- Para una puntuación de 6-7 se obtiene categoría de regular.
- Para una puntuación menor de 6 puntos se obtiene categoría de mal.

Para evaluar la efectividad de la capacitación se utilizaron los criterios que se muestran en la siguiente tabla:

Tabla III. Criterios para evaluar la efectividad de la capacitación.

% Alcanzado	Categoría
90-100%	Excelente
80-89%	Bien
70-79%	regular
Por debajo de 70 puntos	Necesario realizar un nuevo proceso de capacitación

Como constancia de la capacitación, y para culminar la etapa de implantación de los documentos, se llenó el Acta de discusión de los mismos REG PG 2.1.0.001 A7.

Capítulo III. Resultados y discusión

III.1 Desinfectantes evaluados

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

El cloruro de didecildimetil amonio es un producto cuaternario con cadena dialquílica lineal y sin anillo bencénico, denominado cuaternario de “cadena gemela”. Estos son superiores en cuanto a actividad germicida, son de baja espuma y tienen una alta tolerancia a las cargas de proteína y al agua dura. Se recomiendan para desinfección hasta en la industria alimenticia, ya que poseen baja toxicidad. Pueden utilizarse en soluciones acuosas o mezclados con detergentes por lo que se pueden combinar limpieza y desinfección en un solo paso.⁴⁴

Son compuestos antimicrobianos considerados activos potentes en cuanto a su potencial desinfectante como biocida, ya que son altamente efectivos para eliminar bacterias Gram positivas y Gram negativas, aunque estas últimas en menor grado. Los cuaternarios de amonio funcionan como bactericidas, fungicidas y viricidas, su eficiencia radica en su actividad en medio ácido y alcalino, así como en su compatibilidad con tensoactivos catiónicos, no iónicos y anfotéricos.^{45, 46}

Su modo de acción consiste en unirse de una forma irreversible a los fosfolípidos y proteínas de la membrana, dañando su permeabilidad. Numerosos estudios indican que la actividad de estos compuestos, así como sus propiedades físico-químicas, vienen determinadas por la longitud de sus cadenas químicas, por lo que se demuestra una mayor eficacia frente a agentes Gram positivos que frente a Gram negativos.⁴⁷

El Cinamaldehído es un compuesto orgánico responsable del olor y sabor característico de la canela, su actividad antimicrobiana se debe principalmente a los grupos aldehído de la molécula, que son reactivos y tienen la habilidad de entrecruzarse de forma

covalente con el DNA y las proteínas a través de los grupos amino, interfiriendo con su función normal.⁴⁸

Se ha comprobado que concentraciones muy altas de Cinamaldehído provocan perturbaciones en la membrana citoplasmática de las células, que es principalmente la diana de muchos agentes antibacterianos; las interacciones de las membranas bacterianas con biocidas causan con frecuencia cambios fundamentales en la estructura y en la función de la membrana.⁴⁹

Los alcoholes como el Isopropílico son compuestos orgánicos del agua, conocidos desde la antigüedad, y usados en medicina como antisépticos de limpieza y desinfección de heridas. Además de la actividad antimicrobiana, son un buen solvente de otros productos, entre ellos muchos antisépticos y desinfectantes, potenciando su actividad.^{50, 51}

En el caso del desinfectante Tristel Jet gel activado contiene Dióxido de Cloro al 0,12%. El dióxido de cloro (ClO_2) es un desinfectante cuya capacidad biocida sobrepasa a la del cloro y sus derivados. Debido a sus cualidades oxidantes selectivas, su aplicación es una alternativa a ser considerada, pues unas de sus propiedades más interesantes es su eficacia biocida en un amplio rango de pH que va de 4 a 9. Puede pasar a través de las membranas celulares de las bacterias y destruirlas, tiene menor efecto microbida que el ozono, pero es un desinfectante más potente que el cloro, además de respetuoso con el medio ambiente.⁵²

Mientras los desinfectantes que contienen cloro reaccionan con diversas sustancias mediante la oxidación y sustitución electrofílica, el dióxido de cloro sólo reacciona mediante la oxidación. Esta es la razón por la cual el dióxido de cloro puede disminuir la formación de trihalometanos y cloraminas los cuales tienen acción cancerígena. La diferencia entre el cloro y el dióxido de cloro proviene de su estructura química disímil y es por esto que sus comportamientos químicos son tan distintos.

Las concentraciones de dióxido de cloro necesarias para lograr desinfección efectiva son más bajas que las concentraciones necesarias cuando se utilizan otras formas de cloro.⁵³

III.2 Efectividad de los desinfectantes en condiciones de uso.

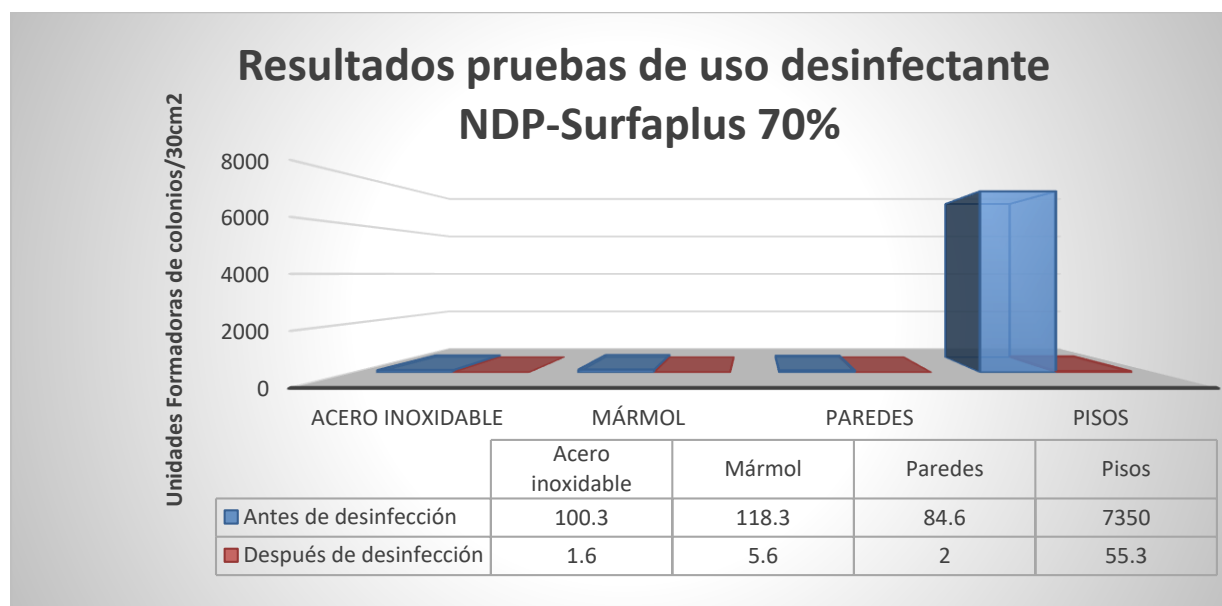


Gráfico 1. Efectividad del desinfectante NDP-Surfaplus 70%.

El gráfico número 1 muestra los resultados de las pruebas de uso realizadas al desinfectante NDP-Surfaplus en concentración del 70%, en las superficies antes mencionadas. En todas las superficies se observa una disminución de más del 90 % de la población microbiana después de realizados los procesos de limpieza y desinfección, requisito que deben cumplir los desinfectantes para el uso en superficies.

En el hisopado practicado antes de los procesos de limpieza y desinfección en la superficie donde se aisló mayor cantidad de microorganismos fue en el piso con 7350 ufc/30 cm², seguida de las superficies de mármol, acero inoxidable y las paredes con 118,3; 100,3 y 84,6 ufc/30 cm² respectivamente, mientras que después de realizados los procesos de limpieza y desinfección el mayor de los valores obtenidos también fue en el piso con 55,3 ufc/30 cm² seguidas de las superficies de mármol, paredes y acero con un conteo de 5,6; 2 y 1,6 ufc/30 cm² respectivamente.

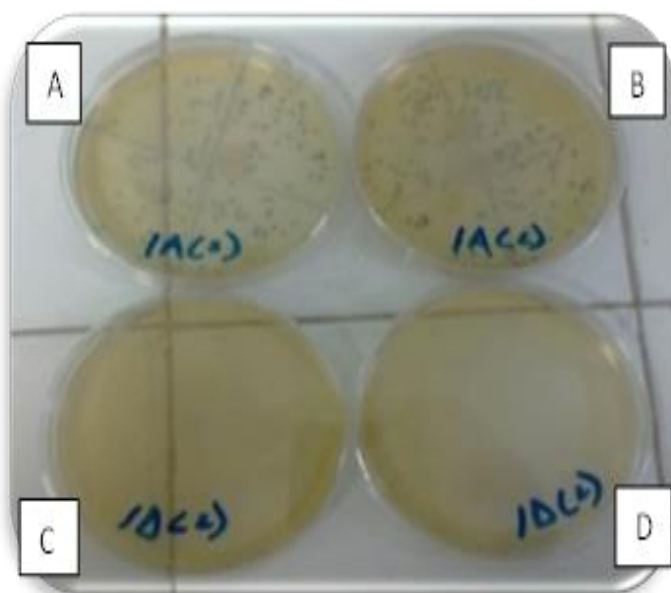


Figura 1. Efectividad del desinfectante NDP- Surfaplust 70% en superficie de paredes.

La figura 1 muestra la imagen correspondiente a una réplica de los ensayos de las pruebas de uso realizadas en la superficie de las paredes, lo cual corrobora la eficacia del desinfectante NDP-Surfaplust al 70%. Observe la gran cantidad de microorganismos presentes en las placas representadas en A y B, en la parte superior de la imagen, que muestran la cantidad de microorganismos aislados antes de realizar los procesos de limpieza y desinfección, mientras que en las placas C y D se muestran los resultados después de realizados estos procesos donde no se observa ninguna célula bacteriana, mostrando una disminución del 100% de la población microbiana inicial.

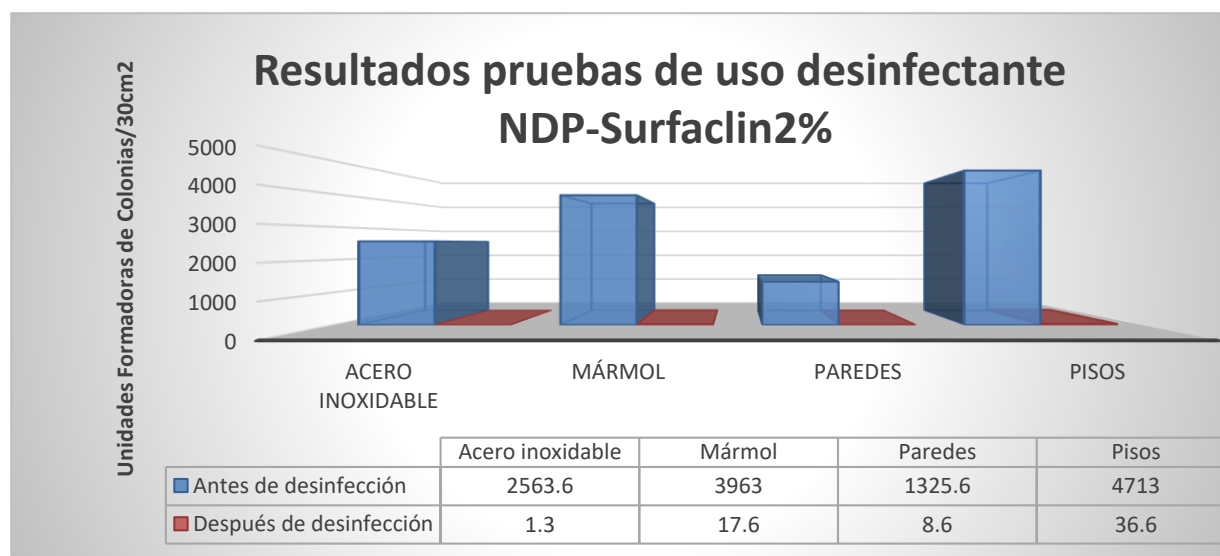


Gráfico 2. Efectividad del desinfectante NDP-Surfaclin 2%.

El gráfico 2 muestra los resultados de las pruebas de uso realizadas con el desinfectante NDP- Surfaclin a la concentración del 2% en todas las superficies objeto de estudio, siendo la de mayor aislamiento nuevamente la superficie de pisos con 4713,3 ufc/30 cm², seguida de la superficies de mármol, acero inoxidable y paredes con 3963 ufc/30 cm², 2563 ufc/30 cm² y 1325 ufc/30 cm² respectivamente, todas las superficies después de realizados los procesos de limpieza y desinfección correspondientes disminuyeron el conteo de microorganismos por encima del 90 % del conteo inicial, obteniéndose menor disminución en la superficie de acero inoxidable con 1,3 ufc/30 cm² y la de mayor conteo después del proceso de limpieza y desinfección fue la superficie de pisos con 36,6 ufc/30 cm².

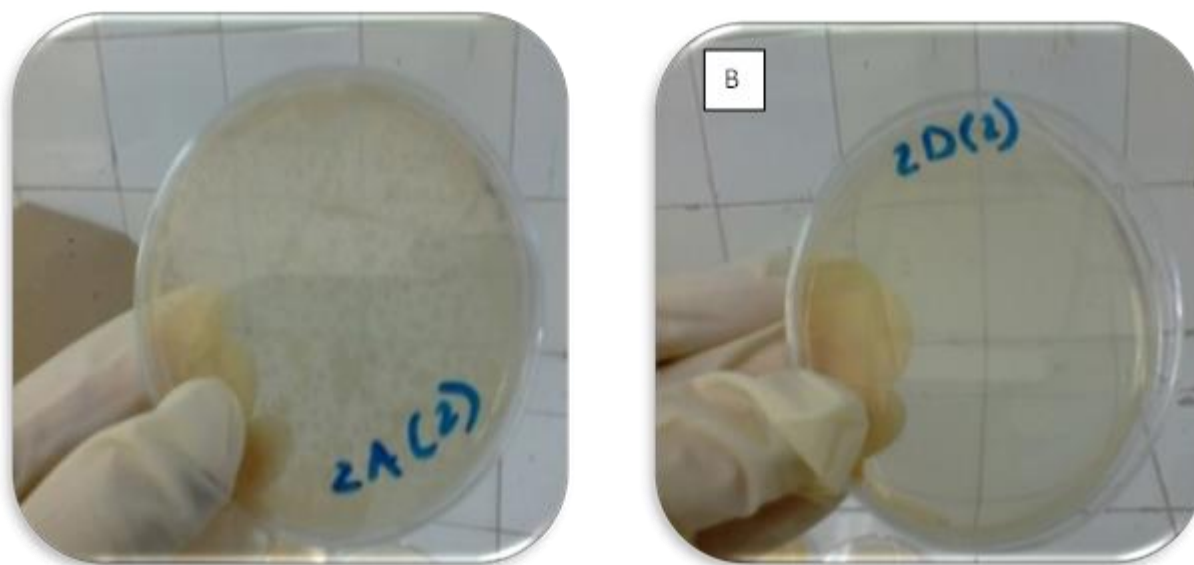


Figura 2. Efectividad del desinfectante NDP-Surfaclin al 2% en superficie de acero inoxidable.

La figura 2 muestra las imágenes correspondientes a una réplica de los ensayos de las pruebas de uso realizadas en la superficie de acero inoxidable que corrobora la efectividad del desinfectante NDP-Surfaclin al 2%. Observe en la placa A, a la izquierda, la gran cantidad de microorganismos aislados antes de realizar los procesos de limpieza y desinfección, mientras que en la placa B, a la derecha no se formó ninguna colonia después de realizados estos procesos, obteniéndose una disminución del 100% de la población microbiana con respecto a la inicial.

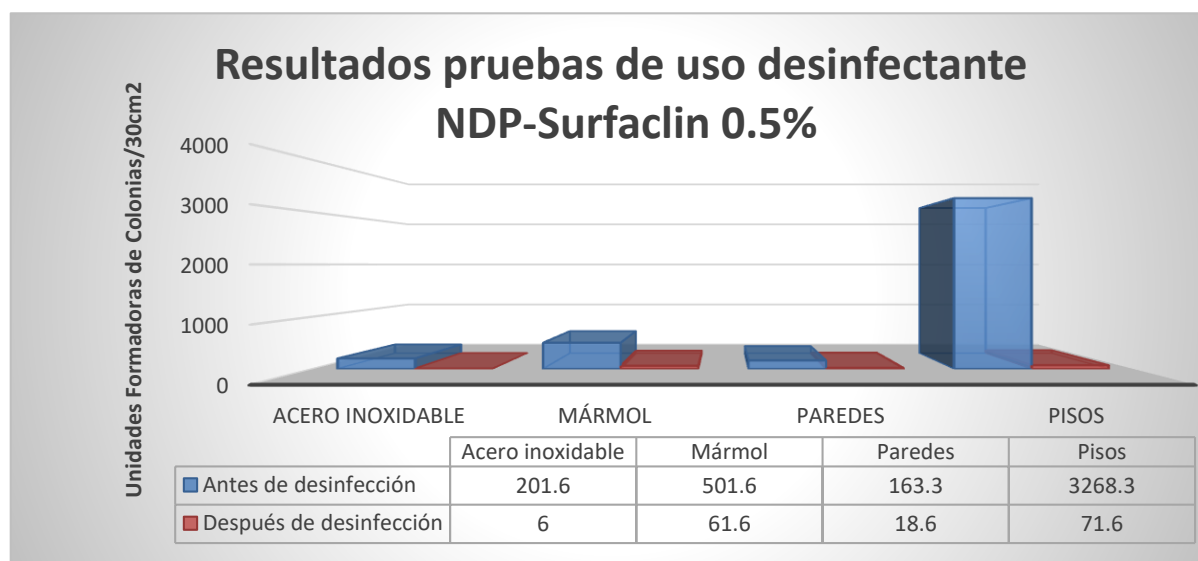


Gráfico 3. Efectividad del desinfectante NDP-Surfaclin 0,5 %.

En el gráfico 3 se muestran los resultados de la evaluación del desinfectante NDP-Surfaclin a la concentración del 0,5%, en el que se puede observar que nuevamente la superficie en la que se obtuvo mayor conteo microbiano antes de realizar los procesos de limpieza y desinfección fue en los pisos con 3268,3 ufc/30 cm², seguidos de las superficies de mármol, acero inoxidable, y paredes con 501,6 ufc/30 cm²; 201,6 ufc/30 cm² y 163,3 ufc/30 cm² respectivamente. Solamente las superficies de acero inoxidable y pisos fueron en las que se lograron reducciones del 90% de la población microbiana con respecto a la inicial, mientras que en las superficies de mármol y paredes la reducción no llegó al 90%, pues para el caso del mármol se debían aislar como máximo 50 ufc/30 cm² y se aislaron 61,6 ufc/30 cm², mientras que en las paredes se debían aislar como máximo 16,3 ufc/30 cm² y se aislaron 18,3 ufc/30 cm². Después de realizado el proceso de limpieza se obtuvieron menores resultados en la superficie de acero inoxidable con 6 ufc/30 cm², siguiendo en orden de menor a mayor concentración las superficies de paredes, mármol y pisos con 18,6; 61,6 y 71,6 ufc/30 cm² respectivamente.

Comparado con la concentración del 2%, la concentración del desinfectante al 0,5% muestra menor efectividad, pues el menor valor obtenido antes de realizar los procesos de limpieza y desinfección en la concentración del 2% fue de 1,3 ufc/30 cm² mientras que el menor valor obtenido con la concentración del 0,5% fue de 6 ufc/30 cm². En el

caso de la concentración del 2% se observaron valores máximos de 36,6 ufc/30 cm², mientras que en la concentración de 0,5% los valores obtenidos después de la desinfección ascienden hasta 71,6 ufc/30 cm². También se muestra que en la concentración del 0,5% en dos de las superficies no se lograron reducciones del 90% de la población microbiana, pudiendo esto ser consecuencia de que en los poros formados en las superficies de mármol y paredes el desinfectante no llegó en las cantidades adecuadas provocando esto un efecto bacteriostático y no bactericida, además también puede deberse a la variabilidad del método utilizado para el muestreo microbiológico y también a la baja concentración empleada de la solución desinfectante al 0,5% con respecto a la del 2%.

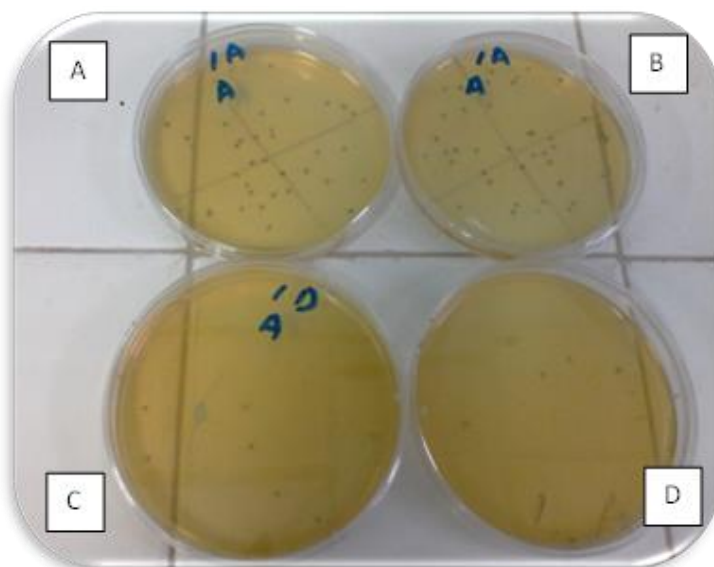


Figura 3. Efectividad del desinfectante NDP-Surfaclin 0,5% en superficie de acero inoxidable

La figura 3 muestra la imagen correspondiente a una réplica de las pruebas de uso para demostrar la efectividad del desinfectante NDP- Surfaclin a la concentración del 0,5% en superficies de acero inoxidable. En las placas A y B que se encuentran en la parte superior de la imagen se verifica la presencia de microorganismos antes de realizar los procesos de limpieza y desinfección, mientras que las placas C y D presentes en la parte inferior de la imagen muestran la reducción del número de microorganismos aislados después de realizados los procesos de limpieza y desinfección.

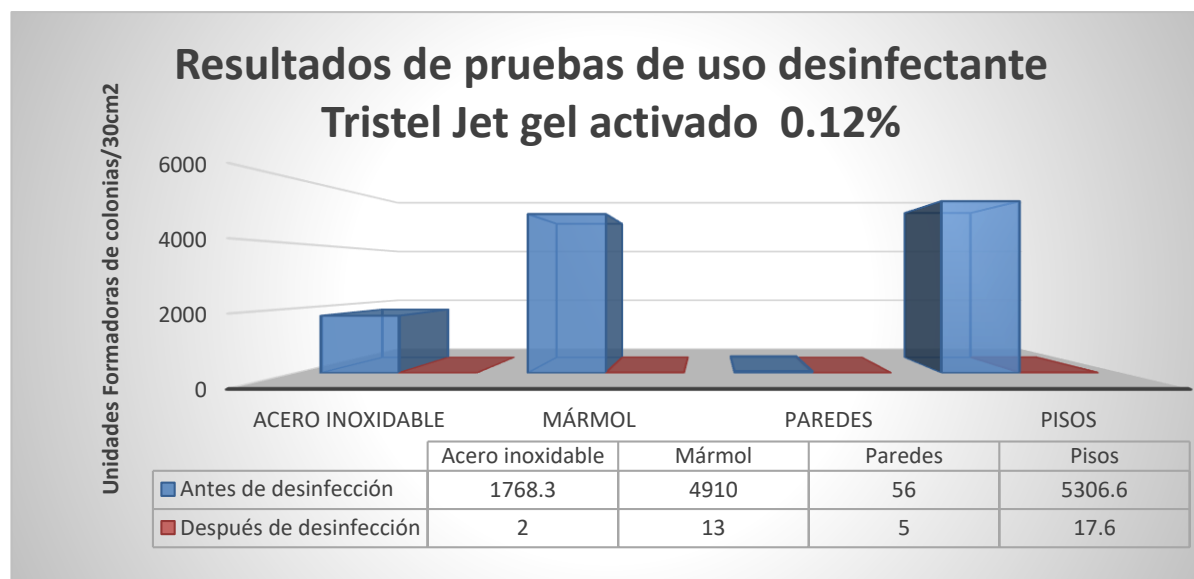


Gráfico 4. Efectividad del desinfectante Tristel Jet gel activado 0,12%

El gráfico 4 muestra los resultados de las pruebas de uso realizadas con el desinfectante Tristel Jet gel activado al 0,12% en las cuatro superficies objeto de estudio. Se puede observar que en todas las superficies hubo una disminución de más del 90 % después de realizados los procesos de limpieza y desinfección comparado con la población microbiana inicial, requisito este indispensable para corroborar la efectividad de los desinfectantes evaluados.

Al realizar el hisopado antes de los procesos de limpieza y desinfección, en la superficie donde se aisló mayor cantidad de microorganismos fue nuevamente en el piso con 5306,6 ufc/30 cm², seguida de las superficies de mármol, acero inoxidable, y paredes con 4910; 1768,3 y 56 ufc/30 cm² respectivamente, mientras que después de realizado el proceso de limpieza y desinfección el mayor de los valores obtenidos también fue en el piso con 17,6 ufc/30 cm² seguidas de las superficies de mármol, paredes y acero inoxidable con un conteo de 13; 5 y 2 ufc/30 cm² respectivamente.

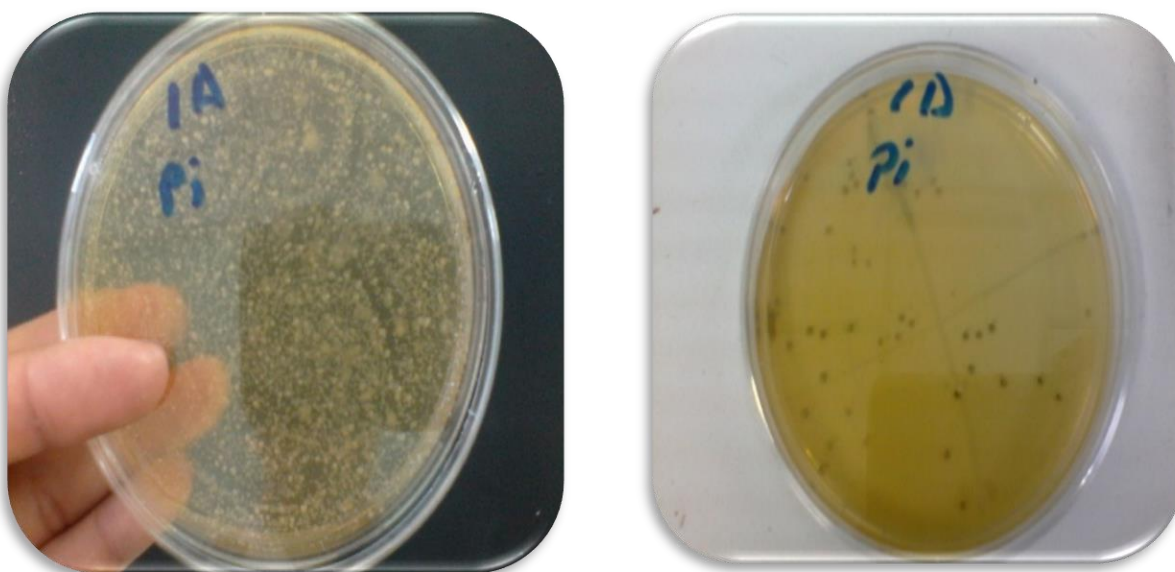


Figura 4: Efectividad del desinfectante Tristel Jet gel activado 0,12% en superficie de pisos.

La figura 4 muestra la imagen correspondiente a una réplica de las pruebas de uso para demostrar la efectividad del desinfectante Tristel Jet gel activado 0,12% en superficies de pisos. En la placa A, a la izquierda, se muestra la presencia de gran cantidad de microorganismos antes de realizar los procesos de limpieza y desinfección, mientras que la placa B representada a la derecha, muestra la disminución del número de microorganismos después de realizados los procesos de limpieza y desinfección, verificándose la efectividad del mismo.

En todos los hisopados realizados antes de los procesos de limpieza y desinfección, el piso fue la superficie de mayor contaminación, pero siempre se escogió un tramo de piso cercano al desagüe, siendo este el peor de los casos, pues en este sector hay mayor acumulación de agua y restos de materias primas que provienen del lavado de los equipos de la planta de producción, propiciando esto las condiciones para un mayor crecimiento microbiano y por ende donde puede existir la formación de un biofilm debido a que el piso es, de las superficies muestreadas la que mayor proceso de erosión experimenta debido a los procesos de limpieza y desinfección.

Entre las superficies de acero inoxidable y mármol, donde se obtuvo mayor aislamiento microbiano antes de los procesos de limpieza y desinfección fue en el mármol, probablemente debido a la presencia de mayor cantidad de poros que promueven la

adhesión de las células microbianas, además de que en estos poros generalmente hay formación de pequeñas biopelículas que permiten la resistencia microbiana a los desinfectantes.

Así mismo después de realizar los procesos de limpieza y desinfección donde se aisló menor cantidad de microorganismos fue en la superficie de acero inoxidable, debido precisamente a que este material es más resistente a la erosión provocada por los procesos de limpieza y desinfección que en las superficies de mármol, por lo que la formación de poros es mucho menor y la adhesión de los microorganismos también, propiciando esto que el acero inoxidable sea uno de los materiales más aceptados para la fabricación de equipos en la industria farmacéutica.

De manera general en las superficies donde se aislaron mayor cantidad de microorganismos después de realizados los procesos de limpieza y desinfección siempre fueron las construidas de cemento o mármol, pues en estos la formación de poros es aún mayor debido a la erosión causada por los procesos de limpieza y desinfección en la industria farmacéutica.

Resultados similares encontraron Chmiekewski, RA y Frank, JF en el año 2003 y Gaylarde, C. Ribas Silva, M. Warscheid, Th. en el mismo año, por lo que asumen que las superficies de mayor contaminación son las que están construidas de materiales de cemento, que están expuestas a erosión natural, más, en el entorno farmacéutico la erosión es mayor debido a los procesos de limpieza y desinfección, creando poros donde pueden adherirse microorganismos que posteriormente pueden dar lugar a la formación de biofilm o biopelículas que son muy difíciles de eliminar, ya que, en el biofilm una vez formado hay producción de polímeros extracelulares que pueden contener polisacáridos, glicoproteínas y otras sustancias que fomentan la adhesión de las células bacterianas dando lugar a la formación de microcolonias, además de que fomentan la resistencia de los microorganismos a los desinfectantes.^{54, 55}

Si las áreas de producción de las unidades de formulación y envase de la Fábrica Líquidos Orales de Bayamo están catalogadas según las producciones farmacéuticas en la clase D, en la cual se estipula que el conteo máximo de microorganismos en las superficies debe de ser de 50 ufc/30 cm² según lo establece la USP 40. Test 1116,³⁷ se

puede inferir que todos los desinfectantes evaluados excepto el NDP-Surfaclin a la concentración del 0,5% en las superficies de mármol y pisos redujeron el número de ufc hasta los límites permisibles de las regulaciones de calidad, esto puede ser consecuencia de la baja concentración del desinfectante o la gran cantidad de microorganismos presentes en las superficies muestreadas, lo cual pudiera revertirse aumentando el tiempo de exposición del desinfectante.

Aunque estos desinfectantes son comerciales, y se encuentran disponibles en el mercado internacional y la Environmental Protection Agency (EPA) los admite, se aclara que es necesario realizar una prueba en el entorno farmacéutico donde serán usados, comparando aislamientos de microorganismos antes y después de aplicar un desinfectante, denominada también pruebas de uso, debido a que los pasos críticos de un proceso de limpieza y desinfección no se incluyen en los registros de la EPA además de que no incluyen instrucciones de cómo usar los desinfectantes en las industrias farmacéuticas, biotecnológicas y de dispositivos médicos⁵. Otros autores como Martínez, 2006 recomiendan que la toma de muestras in vivo asegura tanto la efectividad real del desinfectante como del mismo proceso de limpieza.⁵⁶

III.3 Evaluación de los desinfectantes mediante pruebas de reto microbiano.

Aunque las pruebas de uso realizadas arrojaron resultados satisfactorios los microorganismos en el ambiente de producción no tienen la cantidad de nutrientes necesarios, ni las condiciones físicas óptimas para mantener un crecimiento activo, por lo que estos microorganismos se encuentran sometidos a estrés, es por esto que se hicieron aislamientos de algunos de ellos para colocarlos en condiciones óptimas de crecimiento y así comprobar la efectividad de cada uno de los desinfectantes evaluados con un inóculo conocido.

La tabla 3 muestra los resultados de los halos de inhibición obtenidos para cada desinfectante en las pruebas de reto microbiano realizadas.

Tabla IV. Halos de inhibición formados por cada uno de los desinfectantes.

Halos de inhibición de los desinfectantes evaluados (cm)					
Nombre de la cepa empleada	NDP-Surfaplus 70%	NDP-Surfaclin 2%	NDP-Surfaclin 0,5%	Tristel Jet gel activado 0,12%	Antibiótico de referencia
<i>Escherichia coli</i>	1	0.6	0.5	1.5	Ampicilina 1.7
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	4.8	4	1.8	Penicilina 1.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.8	0.6	-	1.1	Gentamicina 1.5
<i>Bacillus subtilis</i>	5.2	4.5	3.2	2.0	Penicilina 1.5
<i>Salmonella ssp</i>	0.8	0.6	0.7	1	Ampicilina 1.7
<i>Sporosarcina sp</i>	4	3.2	3	2.1	Oxacilina 1.7
<i>Bacillus sp</i>	5.1	4.0	3.9	2	Penicilina 1.5

Entre las cepas empleadas se incluyeron miembros de la familia *Enterobacteriaceae* y miembros de los cocos Gram positivos, pues estos microorganismos pueden ser acarreados por el personal debido a una mala desinfección de las manos. La *Pseudomonas aeruginosa* también se incluye, porque es bien conocido que la misma posee mecanismos de defensa a los biocidas, siendo muy resistente a ellos e inclusive a la acción de los antibióticos, además que es uno de los microorganismos que no deben estar presentes en los medicamentos líquidos orales no estériles.

En el estudio también se incluyeron cepas contaminantes aisladas del ambiente de producción, debido a que las mismas siempre están presentes, siendo la mayoría de ellas bacilos Gram positivos aerobios esporulados y además según la USP 40 estos pueden ser los mayores causantes de la contaminación de productos terminados según el tipo de forma farmacéutica que se produce en esta empresa.

De manera general los desinfectantes NDP-Surfaplus 70% y NDP-Surfaclin 0,5% y 2% muestran mayores halos de inhibición frente a los microorganismos probados, pues estos son compuestos de amonio cuaternario de quinta generación, los cuales tienen una cadena dialquílica de 18-20 átomos de carbono y se ha probado que son muchos

más efectivos frente a microorganismos Gram positivos que frente a los Gram negativos debido a la longitud de sus cadenas.^{45, 46}

Los halos de inhibición obtenidos corroboran también estos resultados, siendo el mayor halo de inhibición observado para el desinfectante NDP-Surfaplus 70%, el del *Staphylococcus aureus* con 6cm de diámetro, seguido del *Bacillus subtilis* con 5.2 cm y el *Bacillus sp.* con 5.1 cm de diámetro. La diferencia entre los halos de inhibición del *Staphylococcus aureus* y los bacilos Gram positivos es que estos últimos poseen esporas bacterianas que los hacen mucho más resistentes a la acción de los desinfectantes, mientras que el *Staphylococcus aureus* no tiene esta estructura de resistencia para enfrentar a los biocidas.

Las especies Gram negativas muestran halos de inhibición entre 0.8 y 1 cm para el desinfectante NDP- Surfaplus 70%, siendo el menor halo el correspondiente a la *Pseudomonas aeruginosa* y a la *Salmonella ssp*, esto puede deberse a la conformación estructural de la pared celular de estas bacterias que es mucho más compleja que en los microorganismos Gram positivos.

Según Hancock (1987), Benz (1994), Schulz (2004) y otros la *Pseudomonas aeruginosa* posee mecanismos de resistencia muy específicos respecto a los biocidas, entre estos se encuentran bombas de intercambio iónico y la presencia de porinas en su estructura, que cambian de conformación en dependencia de las sustancias que van a pasar a través de la membrana, refieren también que la pared celular de esta bacteria es muy impermeable a biocidas y antibióticos.⁵⁷⁻⁵⁹

Resultados similares muestran los halos de inhibición formados por el desinfectante NDP-Surfaclin a las concentraciones del 0,5% y 2%, siendo menores los halos de inhibición formados por la concentración del 0,5% que llegan hasta 4 cm correspondiendo a la cepa de *Staphylococcus aureus*, seguidos de las especies de bacilos y Sporosarcinas, mientras que para la cepa *Pseudomonas aeruginosa* no hubo inhibición del crecimiento corroborando esto los estudios antes mencionados. La concentración del 2% muestra halos de inhibición que van desde 0.6 hasta 4.8 cm siendo nuevamente la cepa más resistente *Pseudomonas aeruginosa* y la más sensible *Staphylococcus aureus*.

Para el caso del desinfectante Tristel Jet gel activado a la concentración del 0,12% se obtienen halos de inhibición que van desde 1 cm correspondiente a la cepa *Salmonella* ssp, hasta el mayor halo encontrado para la *Sporosarcina* sp aislada del ambiente de producción, para este desinfectante los microorganismos que muestran menor resistencia, es decir, mayor halo de inhibición, son los microorganismos Gram positivos debido a que los Gram negativos presentan en la pared celular lípidos y lipopolisacáridos que no permiten la entrada de los biocidas a la célula y por ende impiden su acción.

Para el caso del desinfectante Tristel Jet gel activado al 0,12% los halos de inhibición pudieran ser menores debido a que el mismo está en forma de gel, al cual le es más difícil difundir a través de los poros del agar formando por tanto halos de inhibición menores que los otros dos desinfectantes.

Los halos de inhibición grandes obtenidos por los desinfectantes pueden corresponderse a diversos factores como: que el inóculo tenía poca densidad, la sustancia evaluada es muy potente o el agar era muy delgado, siendo esto errores frecuentes cuando se utiliza el método de Bauer y Kirby³⁹, no obstante es de destacar que estas sustancias desinfectantes se encuentran a altas concentraciones.

Según Papafrangas, EA. Demertzi, E. Vatopoulos, A. Zouvelekis, I. el mecanismo de acción que poseen los compuestos de amonio cuaternario es la unión a los fosfolípidos de la membrana alterando la permeabilidad celular y por ende la entrada de agua y consecuente lisis celular.⁴⁷

Para todos los casos el papel de filtro impregnado con la solución reguladora de dihidrógeno fosfato de potasio que se tomó como control positivo del crecimiento no mostró halos de inhibición. También se tomó como referencia de la inhibición del crecimiento los halos formados por un antibiótico sensible para cada microorganismo cuyos valores se encuentran en el rango de 1,5 hasta 1,7 cm; estos discos estaban cargados con 10 µg del antibiótico y solo se tomaron como controles de la inhibición del crecimiento. Para escoger el antibiótico para cada microorganismo se utilizaron los que son más frecuentemente empleados desde el punto de vista clínico, según lo establece el Boletín Vigilancia epidemiológica de sensibilidad antimicrobiana de algunos agentes

bacterianos de importancia clínica 1997.⁶⁰Y los tamaños de los halos de inhibición se tomaron según las tablas actualizadas de la CLSI 2018.³⁹

Los halos de inhibición entre los antibióticos y los desinfectantes no deben compararse pues son sustancias muy diferentes y además las concentraciones de los desinfectantes son muy elevadas con respecto a las concentraciones de antibióticos en los discos.

Las pruebas de uso y las pruebas de reto microbiano arrojaron resultados similares en cuanto a la efectividad de los desinfectantes evaluados, pues en las pruebas de uso se obtuvieron reducciones de más del 90% de la población microbiana inicial excepto en el desinfectante NDP-Surfaclin 0,5%, y en las pruebas de reto todos los microorganismos mostraron halos de inhibición frente a cada desinfectante probado.

III.4 Implementación de fichas técnicas para el uso de las sustancias desinfectantes.

Después de realizar las pruebas de uso y reto microbiano a los desinfectantes en estudio y antes de implementar la ficha técnica para el uso de los mismos se verificaron las características que poseen estos desinfectantes, teniendo en cuenta las que debe cumplir un desinfectante ideal para ser usado en la industria farmacéutica, según lo planteado por Rodríguez y col, 2002.²¹

Se puede inferir que todos los desinfectantes evaluados cumplen varias de las características de un buen desinfectante, pues mostraron efectividad ante las pruebas de uso y de reto microbiano realizadas. Aunque el NDP-Surfaplan y NDP-Surfaclin son compuestos de amonio cuaternarios que son más efectivos contra bacterias Gram positivas, precisamente es lo que buscamos en cuanto al entorno farmacéutico de la Fabrica Líquidos Orales de Bayamo que es eliminar la mayor cantidad de estos gérmenes, debido a que son los que principalmente se aíslan en el ambiente y además estos microorganismos son los que pueden causar mayor contaminación en los productos que aquí se fabrican.

Ambos productos son solubles en agua y por lo tanto son fácilmente arrastrables por enjuagado, no dan color a las superficies a los cuales se les aplica además de que presentan un olor agradable que con un tiempo corto desaparece.

En cuanto a la toxicidad el NDP-Surfaclin es nocivo por ingestión oral, corrosivo y sensibilizante para la piel, pero sólo el producto puro, una vez preparado a las concentraciones recomendadas por el fabricante no supone ningún peligro para la salud, por lo que utilizando los medios de protección adecuados para su preparación no debe causar ningún efecto adverso.

En el caso de la toxicidad del NDP-Surfaplust, el mismo es sensibilizante para la piel y puede provocar quemaduras oculares graves además de que puede causar somnolencia y vértigo, sin embargo, no es mutagénico, ni carcinogénico, no es tóxico para la reproducción y por vía inhalatoria no presupone ningún peligro para la salud, para este caso este desinfectante es más nocivo que el anterior por lo que es necesario el uso adecuado de los medios de protección.

Ambos desinfectantes son estables a temperatura ambiente y tienen capacidad detergente por lo que la limpieza y desinfección se pueden realizar en un solo paso. Los mismos son tolerantes a residuos orgánicos, que en caso de que el proceso de limpieza no fuera profundo y quedaran restos de residuos orgánicos los mismos mantienen su efectividad. La efectividad de estos desinfectantes se verifica en un tiempo corto, 5 minutos, propiciando esto que disminuyan los tiempos de los procesos de limpieza y desinfección. No deben usarse en presencia de sustancias que liberen cloro o sus derivados pues se inactivan, por lo que no pueden ser usados junto con el Tristel Jet gel activado. En el caso de que los locales donde se vayan a aplicar estos desinfectantes no vayan a ser utilizados inmediatamente no es necesario enjuagar después de la aplicación pues los mismos se evaporan en el tiempo y se propicia así un mayor tiempo de exposición de los microorganismos a los mismos.

Para el caso del desinfectante Tristel Jet gel activado a la concentración del 0.12%, el mismo es soluble en agua y el tiempo de acción para mostrar la efectividad también es corto, al igual que los demás no es mutagénico, ni carcinogénico, pero puede provocar irritaciones en la garganta y en la piel en caso de contacto con él. No se debe utilizar en presencia de agentes oxidantes fuertes específicamente de los ácidos fuertes y es necesario utilizar medios de protección adecuados. Es indispensable mantenerlo alejado de fuentes de calor pues durante el calentamiento emite vapores tóxicos. El

mismo no es corrosivo por lo que se puede aplicar sobre superficies metálicas sin peligro a que pueda deteriorarse y no tiene acción detergente como los anteriores por lo que en este caso es necesario realizar un buen proceso de limpieza antes de aplicar el desinfectante. Al igual que los demás no da color a las superficies donde se aplica, pero sí se siente un olor a cloro por lo que es necesario utilizar máscaras de protección respiratoria para su aplicación. Para los tres desinfectantes se sugiere mantener una ventilación adecuada en las áreas donde se encuentren almacenados los mismos.

Una vez analizadas las características de los desinfectantes se procedió a la elaboración de las fichas técnicas tomando como modelo el implementado en la Empresa Líquidos orales de Bayamo y para la redacción de la misma se tuvo en cuenta la metodología establecida en el procedimiento general PG 2.1.0.001, además de las estrategias trazadas en documentos oficiales actualizados. La implantación de los documentos requeridos se llevó a cabo siguiendo la estrategia trazada en el punto 2.4 de este documento.⁴³

Al elaborar la ficha técnica de los desinfectantes se tuvieron en cuenta diversos acápites importantes para llevar a cabo el buen uso de los desinfectantes y que su acción fuera eficaz, entre estos puntos están los siguientes.

1. Composición del desinfectante: En la cual se describe de manera íntegra la composición de los mismos.
2. Preparación y modo de aplicación: Donde se describe el procedimiento para prepararlos, así como la calidad de agua que hay que utilizar para su preparación, así también el modo de realizar los procesos de limpieza antes de la aplicación del desinfectante.
3. Toxicidad: En este punto se describen los peligros que pueden traer para la salud en caso de tener contacto directo con los productos.
4. Incompatibilidades: Describiendo de manera específica las interacciones que tienen los mismos con otras sustancias y específicamente las sustancias que pueden causar disminución de su potencial biocida.

5. Medidas de precaución: Donde se describen las condiciones de almacenamiento del producto y los medios de protección adecuados para la aplicación y preparación de los mismos.
6. Tiempo de acción: En este punto específico se describe el tiempo de acción, pero también se aclara si el desinfectante se puede dejar secar por si solo en el caso que esto sea factible según la producción.
7. Medidas de primeros auxilios: Donde se describen los pasos a seguir para evitar daños a la salud de la persona que trabaja en la aplicación de los desinfectantes, como por ejemplo en caso de derrame sobre la ropa, derrame sobre la piel, ojos o en caso de ingestión accidental.

Con las fichas técnicas de los desinfectantes se tienen diversas ventajas entre las cuales se encuentran:

1. Contar con un documento que explique los puntos más críticos para el uso de los desinfectantes.
2. Asegurar que no se apliquen junto con el desinfectante sustancias que interfieran en su potencial biocida.
3. Las medidas de precaución para mantener la estabilidad de los mismos, así como el daño que pueden provocar al medio ambiente en caso de vertimiento accidental.
4. En caso de accidentes en la aplicación de los mismos se tiene en este documento una explicación de las primeras medidas para asegurar la integridad de la persona involucrada.

Las fichas técnicas de los desinfectantes, FT 2.9.0.001, FT 2.9.0.002 y FT 2.9.0.003 (anexo 2), una vez elaboradas y aprobadas se llevaron al proceso de implantación, no sin antes realizar un proceso de capacitación a las personas que van a trabajar con los mismos.

III.5 Resultados de la capacitación del personal.

El buen desempeño del personal ejerce un papel esencial sobre el control de la contaminación, por lo que es importante que el personal que trabaje en ambientes controlados y que son los encargados de aplicar sustancias desinfectantes, así como el

personal que labora en el Laboratorio de Microbiología, sean capacitados para evitar que se apliquen metodologías inadecuadas en los procesos de limpieza y desinfección que interfieran con el potencial biocida de las sustancias desinfectantes.

Se realizaron seminarios para la capacitación del personal sobre el contenido de las fichas técnicas de los desinfectantes, los cuales fueron dirigidos por el Especialista Principal del Laboratorio de Microbiología con la participación de la Diplomante autora del trabajo, se tuvo en cuenta a los técnicos del laboratorio de microbiología, pues estos eran los responsables de realizar el proceso de desinfección de las superficies de los cuartos de siembra y mesetas del laboratorio así también en las superficies de los equipos de laboratorio. Los tecnólogos y auxiliares de la preparación de medicamentos porque son los responsables de verificar la actividad de limpieza y desinfección y de preparar y aplicar las soluciones desinfectantes en las líneas de producción.

Durante la capacitación se explicaron los puntos más críticos de la aplicación del desinfectante haciendo mayormente énfasis en los datos contenidos en las fichas técnicas de los mismos.

Al concluir el proceso de capacitación para evaluar su efectividad, se realizó un examen escrito con formato de verdadero o falso.



Gráfico 5. Puntuaciones alcanzadas en el examen de la capacitación

El gráfico muestra las puntuaciones alcanzadas por el personal que fue sometido al examen sobre el uso de las sustancias desinfectantes, observe que 14 personas estuvieron evaluadas en las categorías de excelente y bien representando un 82.35% del total quedando evaluado el proceso de capacitación en la categoría de bien.

Conclusiones

- 1- Los desinfectantes evaluados mostraron una reducción del 90% de la población de microorganismos con respecto a la población microbiana encontrada antes de realizados los procesos de limpieza y desinfección exceptuando el NDP-Surfaclin 0,5%.
- 2- Las pruebas de reto microbiano demostraron la efectividad de los desinfectantes frente a las cepas de referencia empleadas y a las cepas aisladas del ambiente de producción.
- 3- Se implementó la ficha técnica para el buen uso de cada una de las sustancias desinfectantes y para evitar metodologías inadecuadas en cuanto a la aplicación de las mismas.
- 4- La capacitación del personal resultó ser satisfactoria con un 82.35%, quedando evaluado el proceso de capacitación en la categoría de bien.

Recomendaciones

- 1- Realizar una evaluación de estos desinfectantes para hongos y levaduras.
- 2- Realizar las pruebas de uso en la línea de producción donde se elaboran medicamentos para uso tópico.
- 3- Realizar la prueba del coapon como otra de las evaluaciones para verificar efectividad de los desinfectantes.
- 4- Realizar estudios para determinar la fecha de caducidad de las diluciones del desinfectante NDP-Surfaclin.
- 5- Realizar estudios aumentando el tiempo de exposición del desinfectante NDP-Surfaclin a la concentración de 0.5%.

Referencias Bibliográficas

1. Pérez H, DC. Vera T, AM. Revisión y actualización del programa de limpieza y desinfección de Anglopharma S.A. Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Microbiología industrial. Bogotá D. C. 2008.
2. Riera, L. Botlale, A. Savedra, M. Ambrosio, A. Importancia del establecimiento de programas de limpieza y desinfección en áreas donde se requiere un bajo nivel de contaminación. *Pharmaceutical Technology* (Edición Sudamericana). 2007; No. 86.
3. Bellon-Fontaine. Marie-Noelle. Manual técnico de higiene, limpieza y desinfección. Edición: 1ra ed. Madrid, España. Mundi-Prensa. 2002. Págs 623.
4. Sánchez Saldaña, L. Sáenz Anduaga, E. Antisépticos y desinfectantes. *Revista Dermatología Peruana*. 2015. Vol. 15. No 2. Páginas 82-83.
5. United States Pharmacopeia, USP 40. Test 1072. Desinfectantes y Antisépticos. 2017. Págs. 1213-1217.
6. Gennaro, A. Remington's Pharmaceutical Sciences. 18 Editions. Easton, Pensilvania: Mack Publishing Company. 1990.
7. Hardman, JA. Gilman, L. Goodman and Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics. Nueva: McGraw Hill Co. 1996.
8. Burguet N, Cánovas I. Desinfección segura en laboratorios farmacéuticos. *Pharmaceutical Technology* (Edición Sudamérica). 2011; No. 110:40-6.
9. The International Organization for Standardization. Cleanrooms and associated controlled environments-Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration ISO 14644-1:2015. Geneva: ISO; 2015.
10. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Buenas Prácticas de Limpieza en la Fabricación de Productos Farmacéuticos e Ingredientes Activos. Anexo No. 11. Regulación No. 16-2012. La Habana: CECMED; 2012.
11. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Current Good Manufacturing Practice. Silver Spring, US: FDA; 2004.

12. United States Pharmacopeia, USP 37-NF32. Pharmacopeial Forum. Test 1072 Disinfectants and Antiseptics. Rockville, 2012.
13. Organización Mundial de la Salud. Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes. Serie de Informes Técnicos No. 823. Ginebra: OMS; 1992.
14. Caballero Torres, A. Grave de Peralta, O. Cárdenas Valdés, T. Carreño, M. Arauz Dihigo, R. Peraza Escoto, F. Guía para la confección de programas de limpieza y desinfección en establecimientos de alimentos. Instituto de Nutrición e higiene de los Alimentos. *Revista Cubana Aliment Nutr.* 2002. 16: 77-80.
15. Manacorda, AM. Maistegui, EI. Cuadros, DP. Álvarez, AS. Manual Práctico de Microbiología-Tomo II: Microbiología Ambiental II. 2007.
16. Rossoni, M. Gaylarde, C. Comparison of Sodium hypochlorite and peracetic acid as sanitizing agents for stainless steel food processing surfaces using epifluorescence microscopy. *International Journal of Food Microbiology.* 2002. 61 (1): 81-85.
17. Urego, G. Benitez, G. Consideraciones generales a las normas sobre el uso de desinfectantes en la industria de alimentos y medicamentos, desinfectantes, aspectos químicos, técnicas de valoración y el uso de desinfectantes. Bogotá, Colombia. 1994.
18. Criquelion, J. Duran, F. Oliver, F. Rauwel, G. Sabat, F. Características generales de las funciones químicas desinfectantes. *Manual Técnico de Higiene, limpieza y Desinfección.* Editores: Leveau, J-Y. Bouix, M. Mundi Prensa, Madrid. 2002.
19. Herruzo, R. Desinfectantes españoles para el siglo XXI. Editorial Anales de la Real, Academia Nacional de Medicina. Madrid. España. 2000. 806 págs.
20. AOAC. Official methods of analysis of AOAC international. 2000. Vol.1
21. Rodríguez C. Validación de desinfectantes usados en las áreas de producción de la industria farmacéutica en Bogotá. Universidad Javeriana, Facultad de Ciencias, Bogotá, 2002, 89.
22. Marriot, N. Marrito, N. Principios de higiene alimentaria. Editorial Acribia S.A Zaragoza, España, 2003, págs. 153-167.
23. Jiménez, V. Miranda, E. Murillo, O. Folleto de Limpieza y Desinfección. Consejo Nacional de Producción, 2000.

24. Caballero A. Guía para la confección de programas de limpieza y desinfección en establecimientos de alimentos, Ciudad de La Habana, Cuba. 2001. pp 6-8.
25. GTC 85. Guía técnica colombiana. Guía de limpieza y desinfección para plantas de alimentos. Instituto colombiano de normas técnicas (ICONTEC). 2003. Págs. 38.
26. Forsythe, ST y Hayes, PR. Higiene de los alimentos, microbiología y HACCP. 2ª Edición. Editorial Acribia, S.A. Zaragoza. España. 2002. Págs. 489.
27. Acosta, SI. Valeska, A. Manual de esterilización para los centros de Salud. Organización. Argentina. 2008. Pág 50.
28. Rusell, AD. Mechanisms of antimicrobial action of antiseptics and disinfectants: an increasingly important area of investigation. J Antimicrob Chemother. 2002. 49: 597-9.
29. Ríos-Castillo, AG. Evaluación del nivel de contaminación de superficies y la eficacia de productos desinfectantes a corto y largo plazo. Nuevos métodos. [Tesis Doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2013.
30. Ascenzi, L. Handbook of disinfectants and antiseptics. Editorial Marcel Dekker. New Cork. Canadá. 1996. Págs 54-60.
31. Galán-Alejo, LC. Desarrollo de métodos rápidos para verificar la eficacia fungicida de sustancias desinfectantes [Tesis Doctoral]. Bellaterra: Universidad Autónoma de Barcelona; 2003.
32. Vignoli, R. Esterilización y Desinfección. Temas de bacteriología y virología médica. 2aed. Uruguay: Femur. 2006. Págs 609-629.
33. Alba Torres, N E. Araujo Estrada, F L. Evaluación de los desinfectantes utilizados en el proceso de limpieza y desinfección del área de fitoterapéutico en laboratorios PRONABELL. Bogotá 2008.
34. Mc Donnell, G. Russell, A D. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. Clinical Microbiology Reviews. 1999. 12,147-179.
35. Cabrera, CE. Gómez, F. Zúñiga, A. La resistencia de las bacterias a antibióticos, antisépticos y desinfectantes una manifestación de los mecanismos de supervivencia y adaptación. Colombia médica. 2007, 38 No 2:149-158.

36. Medina-Córdoba LC, Valencia-Mosquera LL. Evaluación de la eficacia de un desinfectante de alto nivel, a base de peróxido de hidrógeno, empleado en la esterilización de dispositivos e instrumentos hospitalarios. [Tesis de Grado]. Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana; 2008.
37. United States Pharmacopeia, USP 40. Test 1116. Control microbiológico y monitoreo de ambientes de procesamiento aséptico. 2017. Págs. 1571-1572.
38. PNO 2.9.0.024 Recepción, preparación y conservación de medios de cultivo, 2018.
39. National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2002. 22 (1).
40. Bauer, AW. Kirby, WMM. Sherris, JC. Turck, M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. Am J Clin Pathol 1966; 45: 493-496.
41. Morais, LAS. Do Carmo, MGF. Viegas, ECDF. Evaluation of antimicrobial activity of extracts of medicinal plants on three tomato phytopathogens. ISRH Acta Horticulturae. 2000. 569.pp 53-59.
42. Buzzini, P. Pieroni, A. Antimicrobial activity of extracts of Clematis vitalba towards pathogenic yeast-like microorganisms. Fitoterapia. 2003, número 74:397-400.
43. PG 2.1.0.001. Metodología para la edición, revisión, control, y cancelación de los documentos del Sistema Integrado de Gestión. 2011.
44. Gilbert, P. Al-Taae, A. Antimicrobial activity of some alkyltrimethylammonium bromides. Lett. appl. Microbiol. 1985. 1(6), 101-104.
45. Maris, P. Modes of action of disinfectants. In Desinfectantes: acciones y aplicaciones. Primera parte (H.A. McDaniel, edit.). Rev. Sci. tech. Off. Int. Epiz. 1995. 14(1), 47-55.
46. Muszynski, Z. Dlugaszewska, J. Septo-Clean. New disinfectant and antiseptic agent. Med. Dosw. Mikrobiol. 1994. 46 (1-2), 91-94.
47. Papafrangas, EA. Demertzi, E. Vatopoulos, A. Zouvelekis, I. Evaluation of in vitro antimicrobial activity of three common disinfectants. J. Hyg. Microbiol. 1995. 40(4), 332-335.

48. Feron, VJ. Til, HP. De Vrijer, F. Woutersen, RA. Cassee, FR. Van Bladeren, PJ. Aldehydes: occurrence, carcinogenic potential, mechanism of action and risk assessment. *Mutation Research/Genetic Toxicology*. 1991. 259(3-4), 363-85).
49. Denyer, SP. Mechanisms of action of biocides. *International Biodeterioration*. 1990. 26(2-4), 89-100).
50. Leveau, J.Y. y Bouix, M. Manual técnico de higiene, Limpieza y desinfección. 1ra Edición. Mundi Prensa. Madrid- España. 2002. Págs. 623.
51. Tarradas, C. Sensibilidad in vitro de cepas de streptococcus suis frente a diferentes desinfectantes y antisépticos. 2016.
52. Cowley, G. Disinfection with Chlorine Dioxide. Publicación de la Sterling Pulp Chemicals, Toronto (2002).
53. Deininger, R. Ancheta, A. Ziegler, A. Dióxido de cloro. Trabajo presentado en el Simposio OPS: Calidad de Agua, Desinfección Efectiva (1998).
54. Chmiekewski, RA. y Frank, JF. Biofilm formation and control in food processing facilities. 2003.
55. Gaylarde, C. Ribas Silva, M. Warscheid, Th. "Microbial impact on building materials: an overview". *Materials and Structures*. Vol.36, (2003): p. 342-346.
56. Martinez, JE. What is Disinfectant Validation? *Pharmaceutical Technology*. 2006.
57. Hancock, REW. Model membrane studies of porins function. AM. Inouye (ed). *Bacterial outer membranes as model systems*. John Wiley and Sons, Inc. 1987. Págs. 187-225.
58. Benz, R. Uptake of solutes through bacterial outer membranes. *A Bacterial cell Wall*. J.M. Ghuyssen, R. Hakenbeck, editor. Elsevier Science B.V. Amsterdam. 1994. Págs.397-423.
59. Schulz, GE. The structure of general porins. *In: Bacterial and eukaryotic porins: structure, funtions, machanisms*. Ed. By Roland Benz, Wiley- UCH. 2004.
60. Boletín Vigilancia epidemiológica de sensibilidad antimicrobiana de algunos agentes bacterianos de importancia clínica, ISP; 1997, páginas 18 - 35.

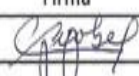
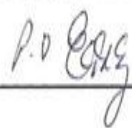
Anexo 1. Examen para verificar la eficacia del proceso de capacitación

Tema: Aplicación de nuevos desinfectantes en la empresa Líquidos Orales de Bayamo

Responda verdadero o falso según considere las siguientes afirmaciones:

1. ____ Los desinfectantes NDP-Surfaplus, Surfaclin y Tristel jet pueden utilizarse en los equipos de producción
2. ____ Pueden aplicarse de manera combinada NDP-Surfaplus o Surfaclin con el Tristel jet gel activado.
3. ____ Los desinfectantes se aplican por tiempo mínimo de 5 minutos.
4. ____ Pueden aplicarse en superficies de paredes, pisos y superficies de acero inoxidable.
5. ____ Las soluciones de desinfectantes se pueden preparar con agua purificada o agua potable
6. ____ Las soluciones de los desinfectantes se preparan solamente con agua purificada.
7. ____ En caso de que no haya más producción en la línea, los desinfectantes NDP-Surfaplus y Surfaclin se pueden dejar para que sequen en el tiempo.
8. ____ El desinfectante Tristel jet gel activado es compatible con ácidos fuertes
9. ____ El NDP Surfaclin y Surfaplus son incompatibles con productos que liberan cloro.
10. ____ El Surfaplus tiene varios riesgos para la salud entre las cuales se encuentran que puede causar vértigo, somnolencia.
11. ____ Entre los peligros que puede traer a la salud el Tristel jet gel activado es que puede producir irritación de la garganta.
12. ____ Para todos los desinfectantes es necesario utilizar medios de protección adecuado durante su aplicación y preparación.
13. ____ A los desinfectantes en estudio se les puede aplicar calor para aumentar su potencial biocida.
14. ____ Las primeras medidas de auxilio en caso de accidente son llevar al paciente a un lugar donde haya aire fresco, quitarle las prendas contaminadas, en caso de ingestión enjuagar la boca, pero nunca provocar el vómito.
15. ____ El plazo de seguridad de los desinfectantes es de 8 h después de la aplicación.
16. ____ El producto puede estar aplicado sobre las superficies y las personas pueden estar dentro de los locales con medios de protección o sin ellos.
17. ____ La aplicación de estos desinfectantes puede ser sin guantes de seguridad.

Anexo 2. Ficha Técnica del desinfectante NDP-Surfaclin.

FICHA TÉCNICA DE DESINFECTANTES			FT 2.9.0.001	
Nombre del desinfectante	NDP-Surfaclin	Fabricante	Vessimin	
Composición: Cloruro de didecil dimetil amonio (70%) 23,0 %; 2-Fenoxietanol 5,0 %; Cinamaldehído 1,0 %; Excipientes y agua csp 100%				
Preparación y aplicación	Toxicidad	Incompatibilidades		
Debe ser diluido antes de usarse. Diluir al 0.5 2% v/v (5-20ml por 1l de agua purificada): 1ro el agua y 2do el producto. Limpiar la superficie con detergente neutro antes de aplicar. Aplicar la solución sobre las superficies a tratar con una gasa estéril. Para paredes, piso, superficies de mármol y superficies de acero.	El producto concentrado es nocivo en caso de ingestión oral, corrosivo y sensibilizante para la piel, y puede provocar lesiones oculares graves. A la concentración de uso (2%) no supone ningún peligro. No carcinogénico No mutagénico No tóxico para la reproducción No presenta toxicidad vía inhalatoria	No utilizar ni mezclar con productos que contengan o liberen cloro, así como productos que contengan tensioactivos aniónicos.		
Tiempo de acción	Medidas de precaución		Plazo de seguridad	
5 minutos. En caso de que en las superficies no se vaya a trabajar inmediatamente el producto es autosecante	Mantener alejado de fuentes de calor, chispas, llama abierta o superficie caliente Utilizar guantes y gafas de protección Mantener el recipiente herméticamente cerrado Nocivo para organismos acuáticos		No procede	
Primeras medidas de auxilio en caso de accidente				
En caso de contacto con los ojos aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. En caso de contacto con la piel quitar inmediatamente la ropa contaminada y lavarse con abundante agua y jabón o ducharse. En caso de ingestión enjuagar la boca. No administrar nada por la boca a una persona inconsciente. Contacte inmediatamente al médico.				
	Nombres y Apellidos	Cargo	Fecha	Firma
Elaborado	MSc. Leobel Fajardo Cedeño	Especialista Principal Lab. Microbiología	12/4/2018	
Revisado	MSc. Yadira Guerra Collado	Directora UEB Control de Calidad	12/4/2018	
Aprobado	MSc. Estrella Vázquez Labrada	Directora de Gestión de Calidad	17/4/2018	

Anexo 3. Ficha de seguridad Medio de cultivo Agar Triptona Soya

Nombre comercial: Tryptona Soya Agar

Utilización del producto / de la elaboración: Cell culture Laboratory chemical

Fabricante/distribuidor: Appli Chem GmbH Ottoweg 4 D-64291 Darmstadt

Descripción de los primeros auxilios

· En caso de inhalación del producto: Suministrar aire fresco. En caso de trastornos, consultar al médico.

· En caso de contacto con la piel: Por regla general, el producto no irrita la piel.

En caso de con los ojos: Limpiar los ojos abiertos durante varios minutos con agua corriente.

· En caso de ingestión: Consultar un médico si los trastornos persisten.

Medios de extinción

· Sustancias extintoras apropiadas: CO₂, polvo extintor o chorro de agua rociada. Combatir incendios mayores con chorro de agua rociada o espuma resistente al alcohol.

Precauciones relativas al medio ambiente: No se requieren medidas especiales.

No dejar que se introduzca en el alcantarillado ni que contamine las aguas.

Métodos y material de contención y de limpieza: Recoger mecánicamente.

Temperatura de almacenamiento recomendada: +15 - +25 °C

Controles de la exposición

· Equipo de protección individual:

· Medidas generales de protección e higiene: Se deben observar las medidas de seguridad para el manejo de productos químicos.

· Protección respiratoria: No es necesario.

· Protección de manos: El material del guante deberá ser impermeable y resistente al producto / sustancia / preparado. Ante la ausencia de tests específicos, no se puede recomendar ningún material específico para guantes de protección contra el producto / preparado / mezcla de sustancias químicas. Selección del material de los guantes en función de los tiempos de rotura, grado de permeabilidad y degradación.

- Material de los guantes: La elección del guante adecuado no depende únicamente del material, sino también de otras características de calidad, que pueden variar de un fabricante a otro. Teniendo en cuenta que el producto está fabricado a partir de diferentes materiales, su calidad no puede ser evaluada de antemano, de modo que los guantes deberán ser controlados antes de su utilización.
- Tiempo de penetración del material de los guantes: El tiempo de resistencia a la penetración exacto deberá ser pedido al fabricante de los guantes. Este tiempo debe ser respetado.
- Protección de ojos: No es necesario.

Datos generales

Aspecto:

Forma: Sólido

Color: Amarillento

Olor: Perceptible

Propiedades explosivas: El producto no es explosivo.

Solubilidad en / miscibilidad con agua: Soluble.

Métodos para el tratamiento de residuos

- Recomendación: Pequeñas cantidades pueden ser desechadas con la basura doméstica.
- Embalajes sin limpiar:
- Recomendación: Eliminar conforme a las disposiciones oficiales.
- Producto de limpieza recomendado: Agua, eventualmente añadiendo productos de limpieza.

Anexo 4. Ficha de seguridad Medio de cultivo Caldo Triptona Soya

Nombre del producto: Tripteina Soya Caldo con Lecitina de Soja

Fabricante: Laboratorios Britania S.A. Los Patos 2175 (C1283ABI) CABA-ARGENTINA

Composición e información sobre los ingredientes

Ingredientes peligrosos: Este producto no contiene sustancias que representan un riesgo para la salud.

Peligros para la salud humana:

Ojos: Irritación temporal

Piel: Puede provocar irritación luego de contacto prolongado

Ingestión: Solo en grandes dosis puede provocar diarrea, náuseas, vómitos

Inhalación: En altas dosis puede provocar irritación en nariz, garganta y vías respiratorias

Primeros auxilios

Luego de inhalación: Retire a la persona del lugar de exposición. Consultar al médico si persisten síntomas de malestar.

Luego de contacto con la piel: Lavar con abundante agua y jabón

Luego de contacto con los ojos: Lavar con abundante agua durante 15 min. Recibir atención médica si el dolor o el enrojecimiento persisten.

Luego de ingestión: Lavar la boca con abundante agua. Consultar al médico si persisten síntomas de malestar.

Medidas de extinción de incendio

Medios de extinción apropiados: Use el extinguidor de agua, espuma, productos químicos en polvo o CO₂

Medidas a tomar en caso de derrames accidentales

Precauciones personales: Usar guantes descartables, máscara de protección de polvo, antiparras y ropa protectora correspondiente

Derrame: No requiere de medidas especiales. Colocar en recipientes apropiados para eliminación de residuos de laboratorio. Lavar el área de derrame con abundante agua.

Manipulación y almacenamiento

Manipulación: evítese la inhalación del polvo usando si es necesario máscaras protectoras. Evite contacto con los ojos, piel y ropa.

Almacenamiento: Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 35 °C. Envase bien cerrado y al abrigo de la luz, humedad, agentes oxidantes.

Protección personal

Medidas de protección respiratoria: Usar máscara anti polvo.

Medidas de protección de manos: Usar guantes descartables de vinilo.

Medidas de protección de ojos: Usar gafas protectoras.

Medidas de protección de cuerpo: Usar guardapolvo y bata protectora.

Propiedades físicas y químicas

Estado físico: polvo

Color: Beige

pH: 7,3+/- 0,2

Olor: Característico

Solubilidad en agua: Soluble

Datos sobre estabilidad y reactividad

Estabilidad: Polvo higroscópico estable en las condiciones de conservación y manipulación

Reactividad: Evitar la exposición a la luz solar en forma directa y altas temperaturas

Información Toxicológica

Toxicidad aguda: Bajo nivel

Irritación de la piel y membranas mucosas: Puede causar irritación transitoria.

Irritación ocular: Puede causar ligera irritación ocular.

Anexo 5. Ficha de seguridad del Dihidrógeno Fosfato de Potasio

Denominación: Potasio dihidrogenofosfato/di-sodio hidrogenofosfato material de referencia patrón secundario certificado para medición del pH; trazable directamente a SRM primario de NIST/PTB. pH(S)=6.86₃/pH(S)=7.41₆ (25°C) (DIN 19266) Certipur®

Usos identificados: Producto químico para investigación y desarrollo.

Identificación de los peligros

Etiquetado SGA: No es una sustancia peligrosa según SGA.

Peligros OSHA: Si bien este material no se considera peligroso por el Estándar de Comunicación de Riesgos de OSHA (29 CFR 1910.1200), esta hoja de datos de seguridad de materiales contiene información valiosa y fundamental para el manejo seguro y el uso adecuado de este producto, por lo que debe ser conservada y mantenerse disponible para los empleados y otros usuarios del producto.

Composición/información sobre los componentes

Formula: KH₂PO₄ H₂KO₄P (Hill)

No. CAS 7778-77-0

Masa molar: 136.08 g/mol

Primeros auxilios

Tras inhalación: tomar aire fresco.

Tras contacto con la piel: aclarar con abundante agua. Eliminar ropa contaminada.

Tras contacto con los ojos: aclarar con abundante agua, manteniendo abiertos los párpados. En caso necesario, llamar al oftalmólogo.

Tras ingestión: hacer beber agua (máximo 2 vasos), en caso de malestar consultar al médico.

Principales síntomas y efectos, agudos y retardados

Efectos irritantes, dolores de estómago, Diarrea, Náusea, Vómitos, Molestia

Medidas de lucha contra incendios

Medios de extinción

Medios de extinción apropiados: Usar medidas de extinción que sean apropiadas a las circunstancias del local y a sus alrededores.

Medios de extinción no apropiados: No existen limitaciones de agentes extinguidores para esta sustancia/mezcla.

Peligros específicos derivados de la sustancia o la mezcla: No combustible.

El fuego puede provocar emanaciones de: Óxidos de fósforo

Recomendaciones para el personal de lucha contra incendios

En caso de fuego, protéjase con un equipo respiratorio autónomo.

Reprimir los gases/vapores/neblinas con agua pulverizada. Impedir la contaminación de las aguas superficiales o subterráneas por el agua que ha servido a la extinción de incendios.

Medidas en caso de vertido accidental

Precauciones personales, equipo de protección y procedimientos de emergencia

Indicaciones para el personal que no forma parte de los servicios de emergencia: Evitar la inhalación de polvo. Evacúe el área de peligro, respete los procedimientos de emergencia, consulte con expertos.

Precauciones relativas al medio ambiente: No tirar los residuos por el desagüe.

Métodos y material de contención y de limpieza

Cubra las alcantarillas. Recoja, una y aspire los derrames. Recoger en seco y proceder a la eliminación de residuos. Aclarar. Evitar la formación de polvo.

Manipulación y almacenamiento

Precauciones para una manipulación segura. Observar las indicaciones de la etiqueta.

Condiciones de almacenamiento seguro, incluidas posibles incompatibilidades Bien cerrado. Seco. Almacenar entre +15°C y +25°C.

Controles de exposición/protección individual

Medidas de protección individual

Los tipos de auxiliares para protección del cuerpo deben elegirse específicamente según el puesto de trabajo en función de la concentración y cantidad de la sustancia peligrosa.

Debería aclararse con el suministrador la estabilidad de los medios protectores frente a los productos químicos.

Medidas de higiene

Sustituir la ropa contaminada. Lavar manos al término del trabajo.

Protección de los ojos / la cara: Gafas de seguridad

Protección de las manos: Deben usarse guantes químico-resistentes e impermeables que cumplan con las normas aprobadas siempre que se manejen productos químicos y si una evaluación de riesgos así lo indica.

Protección respiratoria: Necesaria en presencia de polvo. Utilice un respirador, purificador o alimentador de aire correctamente adaptado, que cumpla con una norma homologada si una evaluación de riesgos lo considera necesario. La selección del respirador debe estar basada en niveles de exposición conocidos o previstos, así como en los riesgos del producto y los límites de funcionamiento seguro del respirador seleccionado.

Propiedades físicas y químicas

Estado físico: sólido

Color: incoloro

Olor: inodoro

pH: aprox. 4.4 a 50 g/l 20 °C (20 °C)

Punto de fusión: aprox. 253 °C (253 °C) (descomposición)

Estabilidad química

El producto es químicamente estable bajo condiciones normales (a temperatura ambiental).

Posibilidad de reacciones peligrosas

Posibles reacciones violentas con: Agentes oxidantes fuertes, Bases, ácidos

Condiciones que deben evitarse

Fuerte calefacción (descomposición).

Información toxicológica

Vía probable de exposición

Contacto con los ojos, Contacto con la piel, Ingestión