

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL
DE HUAMANGA**

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



TESIS:

**Validación del proceso de limpieza en el área blanca de una
central de preparados parenterales, Lima - Perú 2025**

Para optar el título profesional de:
QUÍMICO FARMACÉUTICO

PRESENTADO POR:

Bach. Denis Noel GODOY ALCARRAZ

ASESORA:

Mg. Q.F. Maricela LÓPEZ SIERRALTA

AYACUCHO - PERÚ

2025

Para mi familia; por su apoyo
infinito y hacer de mí una
persona disciplinada.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga por brindarme el conocimiento y abrirme sus puertas para tan grata formación en mi profesión.

A la Facultad de Ciencias de la Salud y a la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica por compartir a través de sus docentes el conocimiento de tan hermosa profesión.

A Dios, por ser mi fortaleza y darme las fuerzas para poder seguir en sus propósitos.

A mis asesores, Mg. Q. F. Maricela López Sierralta, Mg. Q. F. Frank Pérez Saldaña y Q. F. Juan de Dios Godoy Alcarraz, por alentarme a seguir y mantenerme en disciplina. Por sus conocimientos compartidos.

A mi familia, por su apoyo y motivación.

ÍNDICE GENERAL

	Página
RESUMEN	xv
ABSTRACT	xvii
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO II. DESARROLLO DE LA PERSPECTIVA TEÓRICA	3
2.1. Marco referencial	3
2.1.1. Antecedentes Internacionales	3
2.1.2. Antecedentes Nacionales	5
2.1.3. Antecedentes Locales	8
2.2. Marco Teórico	9
2.2.1. Validación	9
2.2.2. Limpieza y desinfección	9
2.2.3. Área blanca	15
2.2.4. Contaminación cruzada	19
2.2.5. Análisis microbiológico	20
2.3. Marco Conceptual	21
2.3.1. Medical Nutrición S.A.C	21
2.3.2. ISO 9001	21
2.3.3. Nutrición parenteral	21
2.4. Marco Ético y Legal	22
CAPÍTULO III. MATERIALES Y MÉTODOS	23
3.1. Alcance de Investigación	23
3.2. Diseño de Investigación	23
3.3. Unidad de Análisis	23
3.4. Población de Estudio	23
3.5. Muestra	23
3.6. Criterios de Selección	25
3.6.1. Criterios de Inclusión	25
3.6.2. Criterios de Exclusión	25
3.7. Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos	25
3.7.1. Pasos para el armado de la validación de limpieza	25

3.7.2. Ensayo de control microbiológico de ambientes y superficies “Estado Reposo”	26
3.7.3. Ensayo de control microbiológico de ambientes y superficies “Estado Dinámico”	28
3.7.4. Ensayo de conteo de partículas no viables	29
3.8. Análisis de Datos	29
3.9. Consideraciones Éticas	29
CAPÍTULO IV. RESULTADOS	31
CAPÍTULO V. DISCUSIÓN	39
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES	43
CAPÍTULO VII. RECOMENDACIONES	45
BIBLIOGRAFÍA	47
ANEXOS	53

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Clasificación ISO de partículas contenidas en el aire según su tamaño y cantidad en salas blancas y zonas anexas.	16
Tabla 2. Clasificación de la concentración de partículas máximas permitidas en el aire en una sala blanca.	17
Tabla 3. Muestras a la que se realizarán los ensayos de control microbiológico en la central de preparados nutricionales parenterales.	24
Tabla 4. Ensayos microbiológicos realizados a los puntos de muestreo en el área blanca de una central de preparados parenterales en estado reposo (AT REST), Lima - Perú 2025	32
Tabla 5. Ensayos microbiológicos a los puntos de muestreo en el área blanca de una central de preparados parenterales en estado dinámico (AT WORK), Lima - Perú 2025	33
Tabla 6. Ensayo de esterilidad realizado a un preparado en el área blanca de una central de preparados parenterales en estado dinámico (AT WORK), Lima - Perú 2025	34
Tabla 7. Ensayo de conteo de partículas no viables en estado de reposo realizado al área blanca de una central de preparados parenterales, Lima - Perú 2025	35
Tabla 8. Ensayo de conteo de partículas no viables en estado de reposo realizado a la cabina de flujo laminar, Lima - Perú 2025	36
Tabla 9. Tabla de conformidad de los resultados obtenidos en los ensayos microbiológicos de ambientes y superficies, esterilidad y conteo de partículas no viables, Lima – Perú 2025	37

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Factores que Intervienen en la Limpieza	11
Figura 2. Muestreador de aire usado para control microbiológico de aire.	19
Figura 3. Placa de contacto Rodac usado para control microbiológico de superficies.	19
Figura 4. Método de muestreo por placa de contacto Rodac para control microbiológico de ambientes y superficies.	26
Figura 5. Método de muestreo por volumen de aire para control microbiológico de ambientes y superficies.	27
Figura 6. Método de muestreo por placa de contacto Rodac para impresión de manos enguantadas.	28

ÍNDICE DE ANEXOS

	Página
Anexo 1. Matriz de Definición y Operacionalización de Variables	54
Anexo 2. Instructivo de Limpieza y Desinfección del Área Blanca	55
Anexo 3. Instructivo de Limpieza y Desinfección de la Cabina de Flujo Laminar Horizontal	56
Anexo 4. Registro de Rotación de Desinfectantes para Control de Limpieza del área blanca	57
Anexo 5. Registro de Temperaturas y Presiones diferenciales	58
Anexo 6. Control de Limpieza Diaria	59
Anexo 7. Limpieza de la Cabina de flujo laminar horizontal	60
Anexo 8. Limpieza del área blanca	61
Anexo 9. Ensayo de placa de contacto Rodac realizado al punto de muestreo (centro de la mesa) en estado reposo	62
Anexo 10. Ensayo de volumen de aire realizado al punto de muestreo (centro de la cabina de flujo laminar horizontal) en estado reposo	63
Anexo 11. Ensayo de volumen de aire realizado a la cabina de flujo laminar horizontal en estado dinámico	64
Anexo 12. Ensayo de volumen de aire realizado a la mesa en estado dinámico	65
Anexo 13. Ensayo de placas de contacto Rodac realizado a la mesa en estado dinámico	66
Anexo 14. Ensayo de placas de contacto Rodac por impresión de manos realizado (mano derecha del asistente de producción) en estado dinámico	67
Anexo 15. Ensayo de placas de contacto Rodac por impresión de manos realizado en (mano izquierda del asistente de producción) en estado dinámico	68

Anexo 16. Ensayo de esterilidad realizado a una solución de nutrición parenteral 2:1 (carbohidrato + proteína)	69
Anexo 17. Carta de Solicitud	70
Anexo 18. Carta de Autorización	71
Anexo 19. Ficha técnica de recolección de datos	72
Anexo 20. Matriz de Consistencia	73

RESUMEN

El presente estudio cuantitativo, de tipo básico, descriptivo y transversal tuvo como objetivo realizar la validación del proceso de limpieza en el área blanca de una central de preparados parenterales que cumpla los estándares de la USP capítulo <797> mediante ensayos microbiológicos. Para la metodología, se realizaron ensayos de control microbiológico de ambientes y superficies, esterilidad y conteo de partículas no viables a los puntos de muestreo tanto en reposo y dinámico. En estado reposo, la cabina de flujo laminar tuvo un recuento de 0 UFC/m³ en el ensayo de volumen de aire; el centro de la mesa, 0 UFC/placa en el ensayo de placas de contacto. En estado dinámico, la cabina obtuvo 0 UFC/m³ en el ensayo de volumen de aire; la mesa tuvo 2 UFC/m³ en microorganismos aerobios y 0 UFC/m³ en hongos filamentosos y levaduras en el ensayo de volumen de aire; en el ensayo de placas de contacto, se llegó a 0 UFC/placa. En el ensayo de impresión de dedos enguantados, ambas manos dieron un valor de 0 UFC y en el ensayo de esterilidad al preparado parenteral sistema 2:1, no hubo crecimiento microbiano. En el ensayo de conteo de partículas, el área blanca y la cabina de flujo laminar dieron concentraciones de partículas dentro de especificación. Se concluye que el proceso de limpieza que se lleva a cabo en el área blanca cumple con los estándares dados por la USP capítulo <797> mediante ensayos microbiológicos de ambientes y superficies.

Palabras clave: Validación, contaminación microbiológica, ensayo microbiológico.

ABSTRACT

The objective of this basic, descriptive, cross-sectional quantitative study was to validate the cleaning process in the cleanroom of a parenteral preparation facility to ensure compliance with USP Chapter <797> standards through microbiological testing. The methodology included microbiological control tests of environments and surfaces, sterility testing, and counts of non-viable particles at sampling points under both static and dynamic conditions. At rest, the laminar flow cabinet had a count of 0 CFU/m³ in the air volume test; the center of the table had 0 CFU/plate in the contact plate test. Under dynamic conditions, the cabin recorded 0 CFU/m³ in the air volume test; the table recorded 2 CFU/m³ for aerobic microorganisms and 0 CFU/m³ for filamentous fungi and yeasts in the air volume test; in the contact plate test, the result was 0 CFU/plate. In the gloved fingerprint test, both hands yielded a value of 0 CFU, and in the sterility test of the 2:1 parenteral preparation, there was no microbial growth. In the particle count test, the cleanroom and the laminar flow cabinet yielded particle concentrations within specifications. It is concluded that the cleaning process carried out in the cleanroom complies with the standards set forth in USP Chapter <797> through microbiological testing of environments and surfaces.

Keywords: Validation, microbiological contamination, microbiological testing.

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

La contaminación microbiológica (CM), ha venido siendo uno de los problemas más críticos en el campo farmacéutico, afectando en gran medida en la calidad de los productos cambiando sus propiedades físicas y químicas en el principio activo y en la salud pública, haciendo que los productos farmacéuticos pasen de potenciales terapéuticos a riesgos infecciosos poniendo en riesgo la seguridad del paciente¹.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) describe a la contaminación como aquella introducción impensada de residuos microbiológicos, químicos y/o compuestos extraños en el medicamento durante el proceso de fabricación y su acondicionado ².

Controlar y lograr minimizar la CM en áreas controladas como son las centrales de nutrición parenteral, conlleva a que estas implementen en su sistema prácticas que aseguren la calidad y seguridad de los preparados parenterales pudiendo reducir los riesgos de la CM ¹. La limpieza garantiza la reducción de la CM.

La producción de nutrición parenteral, debe llevarse en un área donde los factores de temperatura, humedad relativa y sistemas de aire, mantengan en seguridad la preparación de las nutriciones parenterales.

Las centrales de nutrición parenteral (NPT), desarrollan la elaboración de la NPT manteniendo las condiciones de esterilidad haciendo uso de técnicas de llenado aséptico según lo descrito en el capítulo <797> de la USP 43 ³. Para que esto se lleve a cabo, la limpieza de las salas blancas y cabinas en donde se realiza la preparación de la NPT deben asegurar la asepsia e impedir la contaminación microbiana (CM).

Se busca que las centrales de preparados parenterales cuenten con instructivos de limpieza que se cumplan al inicio y termino de toda fabricación de la NPT. Es por ello, que las validaciones de procesos de limpieza van a permitir que el proceso de

elaboración de la NPT, evidencien que las superficies de trabajo y ambientes utilizados se encuentren dentro de los niveles permitidos de partículas y agentes microbiológicos.

¿En qué medida el actual protocolo de limpieza del área blanca en la central de preparados parenterales garantiza el cumplimiento de los estándares de control microbiológico y niveles de acción exigidos por el capítulo <797> de la USP 43 para asegurar la esterilidad de las mezclas?

Objetivo general

Realizar una validación del proceso de limpieza en el área blanca de una central de preparados parenterales que cumpla con los estándares dados por la USP capítulo <797> mediante ensayos de control microbiológico de ambientes y superficies.

Objetivos específicos

- Realizar los ensayos microbiológicos de ambientes y superficies AT REST (en reposo) en el área blanca de la central de preparados parenterales.
- Realizar los ensayos microbiológicos de ambientes y superficies AT WORK (durante el trabajo) en el área blanca de la central de preparados parenterales.
- Realizar el ensayo de conteo de partículas no viables en el área blanca de la central y en la cabina de flujo de laminar de preparados parenterales.
- Analizar los resultados de los ensayos microbiológicos y emitir el resultado de la validación del proceso.

CAPÍTULO II. DESARROLLO DE LA PERSPECTIVA TEÓRICA

2.1. Marco referencial

2.1.1. Antecedentes Internacionales

Campos ⁴, en el año 2023 determinó un rediseño y una implementación de un programa de monitoreo ambiental en la Unidad Empresarial de Base de Citostáticos (UEB), La Habana – Cuba, mediante controles microbiológicos. Se realizó mediante el método de placas en las áreas durante las condiciones de operación y condiciones estáticas; así como también, se usó el método volumétrico en condiciones de operación y en estático llegando a resultados satisfactorios con límites menores a los de especificación; y en los puntos donde se observó crecimiento microbiano fue en las mesas de trabajo tanto en condiciones de operación como en estático. En conclusión, el programa de monitoreo ambiental demostró la presencia de *Staphylococcus* que puede ser portado por el mismo hombre o estar en el ambiente laboral.

Arrabal ⁵, en el año 2021 hizo un análisis microbiológico de superficies y ambientes en una planta frigorífica, mediante un recuento de mesófilos aerobios y enterobacterias en la planta frigorífica y superficies que tienen contacto con el producto. Llevo su estudio mediante los métodos de hisopado y placas de contacto. Analizó que, en sus resultados obtenidos, la cámara frigorífica no presento UFC y en cuanto, a las superficies, estas presentaron variaciones de los indicadores microbiológicos dando valores bajos como elevados de estos. En conclusión, el recuento que se llevó a cabo en la planta frigorífica, debe continuar con los muestreos microbiológicos para obtener una inspección de los límites microbiológicos y que, con ello se tomen medidas de corrección ante cualquier desvío.

Bolaños ⁶, en el año 2021 validó el proceso de limpieza y manufactura de una jalea multivitamínica, en el Laboratorio Neofármaco del Ecuador, Riobamba – Ecuador

2021”, mediante el método de hisopado, recolección de agua de enjuague y análisis microbiológico. Se determinó mediante la técnica de HPLC para cuantificación de trazas, que los datos fueron aceptables y que están dentro de los límites de aceptación; en el agua de enjuague emplearon conductividad y pH teniendo valores de conductividad menores a 1,3 uS/cm y pH dentro de 5 a 7 y en los análisis microbiológicos de los puntos críticos, no se presenció contaminación microbiana. En conclusión, la validación del proceso de limpieza demostró que los procesos de limpieza llevados a cabo al final de la producción cumplen con lo establecido en la validación.

Valencia ⁷, en el años 2021 realizó una validación estadística de los POES del proceso de limpieza y desinfección mediante ensayos de Luminometría y muestreo microbiológico en las superficies de contacto con los alimentos. Hizo una revisión de la literatura y selección de pruebas estadísticas para la validación y muestreo microbiológicos. Se determinó que, mediante la Luminometría, el análisis usando la prueba estadística F-Fischer y los datos microbiológicos por Chi-cuadrado evaluaron la presencia o no de *E. coli*, Coliformes totales, *Salmonella sp* y *Listeria monocytogenes*. Usaron un valor de significancia de 0,01 para el análisis y el software Rstudio. Llegó a la conclusión que la validación en los POES que se usan en la empresa, infiere con un alto nivel de seguridad que garantiza la inocuidad de los productos. Así como su plan de muestreo microbiológico en las materias primas y productos terminados, manifiesta que la validación garantiza un nivel de calidad aceptable <10%.

Gonzales del Río ⁸, en el año 2020 realizó una validación del proceso de limpieza que se lleva a cabo en el área como en los equipos en la central de mezclas de una institución hospitalaria de alto nivel de complejidad, Cartagena de Indias – Colombia, y evidenció mediante ensayos microbiológicos, que este proceso de limpieza esté libre de contaminación microbiológica. Llevó a cabo un análisis microbiológico mediante la técnica de placas de contacto Rodac en superficies por conteo de colonias obteniendo resultados esperados donde el crecimiento microbiano fue por debajo de especificación. En conclusión, la validación de limpieza pudo evidenciar que el proceso de limpieza que se lleva a cabo en la central en la central de mezclas es efectivo.

2.1.2. Antecedentes Nacionales

Reyes⁹, en el año 2024 validó el ensayo microbiológico de una solución de Amonio Cuaternario al 0.25% para limpieza de superficies, basándose en la Farmacopea Americana vigente, Lima – Perú 2023. Aprobó la Técnica analítica de Recuento Microbiano mediante la dilución – neutralización del Amonio Cuaternario al 0.25%, usando el método de vertido en placa para la restauración de microorganismos de prueba. Usaron el SPSS y Minitab para la obtención de datos estadísticos logrando un recuento menor a 100 UFC para las cepas *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus Subtilis*, *Candida albicans* y *Aspergillus brasiliensis*; en la prueba de aptitud rescató todos los microorganismos de prueba con un crecimiento y la identificación de microorganismos. La validación del método de neutralización presentó eficacia del neutralizante en la dilución 10^{-2} dando a su vez, ausencia de toxicidad del neutralizante. Obtuvieron una exactitud dentro del intervalo de confianza del 90%, precisión < 15% del coeficiente de variación, demostrando la eficacia de los neutralizantes al inhibir las propiedades antimicrobianas del amonio cuaternario. Su robustez manifiesta que no hay una variabilidad significativa en los recuentos. En conclusión, el método de dilución – neutralización con Lecitina de soya 0,5% y Polisorbato 80,4% son óptimos para la recuperación de los microorganismos de prueba en la dilución 10^{-2} .

Farfan¹⁰, en el año 2023 diseñó e implementó un proceso de validación de limpieza basándose en las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) en una planta de fabricación de líquidos y semisólidos de una empresa farmacéutica en Lima – Perú 2023. Determinó por medio de toma de muestras por agua de enjuague que los resultados de conductividad están por debajo de los 1,3 uS/cm; en el pH, los datos están dentro de los valores de 5 a 7. En el análisis de datos, usaron la técnica de Cromatografía de Alta Resolución HPLC para detección de IFAs y análisis microbiológico. Los resultados que obtuvo muestran que se encuentran dentro de especificación. En conclusión, la validación de limpieza basada en la BPM, aseguran que los procesos de limpieza son seguras, reproducibles y eficaces garantizando la no contaminación y manteniéndolos en los límites permisibles.

Gutiérrez y Coronado¹¹, en el año 2022 validaron el proceso de llenado aséptico en el área de inyectables de un laboratorio de fabricación de productos farmacéuticos

estériles mediante la técnica de la “media fills test, teniendo en consideración las condiciones del peor caso de la línea de envase, haciendo un análisis durante todo el proceso de llenado aséptico y al final de las unidades envasadas para ver la esterilidad. Obtuvieron que los resultados en el llenado aséptico de las tres pruebas consecutivas cumplen con todos los parámetros y especificaciones asegurando la esterilidad en el proceso. Determinaron que los resultados de la incubación de unidades cumplen con los criterios de aceptación conforme las normas establecidas por la BPM y OMS, y no se observaron presencia de unidades contaminadas para tamaños de lote mayor a 10 000 unidades al análisis estadístico. Los resultados de la capacidad de proceso de las tres pruebas de volumen de envasado de medio de cultivo, el valor de C_p es > 1 . En conclusión, la validación de limpieza usando el método de la media fill test conlleva a que el proceso de llenado aséptico sea óptimo, reproducible y cumpla con las especificaciones establecidas.

Rúa¹², en el año 2022 validó el proceso de limpieza y desinfección de superficies vivas e inertes de una empresa de derivados lácteos, Lima – Perú 2022, haciendo una revisión de la documentación de la empresa, reuniones y entrevista, así como los análisis propios de la validación teniendo al agua de enjuague y análisis microbiológico por hisopado. En los resultados, se muestra que la empresa cumple con los Normas de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), así como las normas propias de la empresa. En los resultados de la validación, no se evidenció crecimiento microbiano y los análisis de agua estuvieron dentro de especificación.

Camacho¹³, en el año 2022 validó y verificó el procedimiento de limpieza y desinfección en una industria de premezclas de panadería y pastelería, Lima - Perú 2022 mediante ensayos microbiológicos basadas en las especificaciones de la Guía Técnica para el Análisis Microbiológico de Superficies en contacto con Alimentos y Bebidas. Entre los métodos usados para la validación, emplearon técnicas de hisopado microbiológico, bioluminiscencia de ATP, método de Biuret para detección de proteínas, petrifilm de contacto, esponjas de poliuretano y método de enjuague. Llevaron a cabo un diagnóstico con 43 puntos muestreados obteniendo una eficiencia del plan de higiene de 90,6% y una eficiencia de 100% en la revalidación. Hicieron una comparación de dos detergentes eligiendo vencedor al detergente de menor ATP y ecoamigable. Obtuvieron un valor de 96,4% en la eficacia de la limpieza en las áreas de la planta,

llegando a la conclusión de una mejoría en el procedimiento de limpieza y desinfección tras su revalidación.

Ugarte y Orccosupa ¹⁴, en el año 2020 validaron el proceso de limpieza en equipos de fabricación de líquidos orales en una planta farmacéutica privada – Lima, tomando como peor caso al producto Prednisolona y al tanque de fabricación de 400 L usado para su manufactura. Usaron el método de hisopado para trazas y análisis microbiológico; como también, muestras de agua de enjuague para análisis de detergentes. Para el análisis de las muestras, usaron HPLC para la cuantificación de trazas presentes en el equipo donde obtuvieron un valor menor de 10 ug/mL. En el análisis cualitativo para el agua de enjuague, el pH estuvo dentro del rango de 5 a 7. La conductividad fue menor a 1,3 uS/cm. En el análisis microbiológico, emplearon Agar Tripticasa Soya para mesófilos viables y Agar Sabouraud para hongos y levaduras cumpliendo con lo establecido en el protocolo de validación (máximo de 20ufc/25cm² para bacterias y ausencia de hongos y levaduras); confirmando que el equipo se encuentra libre de contaminación. En conclusión, los procesos de limpieza que se llevan a cabo en la planta farmacéutica de fabricación de líquidos orales son óptimas para la eliminación de contaminantes y prevenir la contaminación cruzada.

Díaz ¹⁵, en el año 2018 determinó los diferentes métodos de monitoreo de superficies llevados a cabo en la industria farmacéutica mediante una validación y valoración de los parámetros según la farmacopea de los Estados Unidos (USP 40 NF 35) Validación de Métodos microbiológicos alternativos, donde eligió microorganismos similares a los eventualmente encontrados (Estándar biológicos) en los procesos de manufactura de los productos farmacéuticos. Determinó el material de trabajo, definió los niveles de detección y aplicó a los diferentes métodos de monitoreo de superficie en evaluación. En conclusión, los métodos no presentan resultados homogéneos; pero consideró el método que presenta mayor porcentaje (%) de recobro, en más de una ATCC.

Dávila ¹⁶, en el año 2012 validó el proceso de limpieza de los equipos de manufactura del producto betametasona 0.05% crema. Determinó las técnicas de muestreo por hisopado para análisis de trazas y análisis microbiológico, y el de enjuague para análisis de detergente. Usó el HPLC para la detección de trazas y análisis

fisicoquímicos de conductividad y pH para el agua de enjuague. Sus resultados mostraron que el agente contaminante Betametasona, los análisis microbiológicos y la evaluación fisicoquímica del agua de enjuague, están dentro y por debajo de los límites de aceptación cumpliendo los criterios establecidos y dando como conclusión que el proceso de limpieza que se lleva a cabo en los equipos de manufactura del producto Betametasona 0.05%, es óptima y no asegura contaminación a un siguiente lote.

Rodríguez y Sarmiento¹⁷, en el año 2011 validaron el proceso de limpieza a una mezcladora de cremas mediante los métodos ensayo de hisopado para determinar la traza contaminante y los agentes microbiológicos; y el ensayo por enjuague para detergentes. Las técnicas de análisis que usaron para interpretar sus resultados fueron por medios fisicoquímicos para el ensayo por enjuague y cuantificación por HPLC para las trazas. El agente trazador contaminante fue Digoxina 0.05% crema. Los resultados que obtuvieron mostraron que los valores de traza y del análisis microbiológico, se encuentran por debajo de los límites de aceptación. En conclusión, la validación de limpieza demostró que los procesos de limpieza que se aplican en la mezcladora de cremas son óptimos y asegura su próximo uso para una siguiente producción.

2.1.3. Antecedentes Locales

Rosales¹⁸, en el año 2013 realizó una validación del proceso de limpieza a los equipos de fabricación del área de líquidos del Laboratorio Farmacéutico Markos. Usó el equipo reactor de capacidad de 1500 L y como producto contaminante, a la riboflavina 5 fosfato sodico. El procedimiento que uso fue por muestreo y métodos de análisis establecidos bajo criterios de aceptación para tres lotes consecutivos donde obtuvo trazas de riboflavina equivalentes a 1,843; 0,848 y 1,389 µg/hisopo, valores que se encuentran dentro de especificación permitidas (<17,12 µg/hisopo), concluyendo que el procedimiento de limpieza que se aplica al equipo es eficaz.

2.2. Marco Teórico

2.2.1. Validación

Son todos los actos documentarios que evidencian que los procesos conllevan a los resultados esperados mediante la recolección y avance de pruebas específicas a todo el ciclo de vida de un producto. Estas vienen complementadas de todo conocimiento científico en la conformidad de las relaciones entre el proceso y su entorno para implantar un proceso que sea repetitivo y mejore su desarrollo. Es por ello, que la validación engloba todos los procesos que impacten en la calidad de un producto. Es la empresa la que plantea y determina las validaciones a llevarse a cabo para demostrar el control de los aspectos críticos de sus operaciones particulares, pero manteniendo un enfoque de análisis de riesgo¹⁹.

La validación requiere de una preparación meticulosa y de la elaboración de un plan de las diferentes etapas que se desarrollaran; por lo que integran todo un conjunto de profesionales involucrados en la producción, validación, gestión de la calidad, análisis de riesgo, control de calidad, entre otros profesionales en el proceso de validación¹⁹.

2.2.1.1. Validación de limpieza

Prueba documentada que evidencia con un alto grado de seguridad que un procedimiento de limpieza ya sea para áreas o equipos, remueven residuos a límites predeterminados y aceptables garantizando así que no exista riesgos asociados a la contaminación cruzada²⁰.

2.2.2. Limpieza y desinfección

Según las BPM (Buenas Prácticas de Manufactura) es la acción de disminuir las partículas no viables a niveles aceptables²¹.

El objetivo de la limpieza es la reducción de residuos, pero no a su totalidad maximizando la higiene y que garantice la calidad del producto²².

2.2.2.1. Métodos de limpieza

Se conocen tres tipos de limpieza:

a. Limpieza manual:

Se recurre a esta limpieza cuando no se cuenta con un proceso de limpieza automatizado. Al ser del tipo manual, la reproducibilidad de la limpieza es baja y es afectada porque es participe el operario y la limpieza no es homogénea; por lo que hay un riesgo de generar contaminación cruzada entre los insumos que se usan para la limpieza y los principios activos usados en la producción. La ventaja que tiene este tipo de limpieza es que se puede llegar a limpiar en zonas de difícil acceso²³.

b. Limpieza semiautomática:

Es la unión de la limpieza manual y la automática donde no hay necesidad de desmontar el equipo y el personal interviene con el fin de llevar de manera adecuada el proceso de limpieza²³.

c. Limpieza automática:

No hay necesidad de la intervención humana ni del desmontaje del equipo. Al usarse procedimientos ya secuenciados, la reproducibilidad de la limpieza está asegurada. Se conocen dos tipos de limpieza de automatizada:

- **Limpieza *in situ* o CIP (Clean in place):**

Es una limpieza que se realiza sin desmontar ni trasladar el equipo. Hay circulación de agua a través del equipo que trabaja en contacto con los productos. Los factores que se controlan en esta limpieza son la temperatura, presión, volumen de agua y concentración del agente de limpieza²³.

- **Limpieza fuera de lugar o COP (Clean out place):**

Denominada por inmersión es una limpieza que se realiza desmontando el equipo y en otra área. Utiliza sistemas de limpieza como lavadoras o túneles de lavado, en los que se introduce el equipo para ser lavado con diferentes agentes de limpieza a presión, turbulencia y a una temperatura determinada²³.

2.2.2.2. Procesos de limpieza

Es de gran importancia y de necesidad que las empresas cuenten con un proceso de limpieza; ya que esto permite, que los productos que se elaboran sean de calidad y seguros. Para que un procedimiento de limpieza sea lo más óptimo, este debe ser reproducible y eficaz por lo que tendrá que estar validado y documentado¹⁴.

Los procesos de limpieza llevadas a cabo en una planta farmacéutica son:

- a. **Proceso pre operacional:** Son procesos de limpieza que se realizan antes del inicio del proceso productivo.
- b. **Proceso operacional:** Se realizan durante el proceso productivo.
- c. **Proceso post operacional:** Se realizan cuando el proceso productivo ya ha finalizado

2.2.2.3. Mecanismos de limpieza

Según el Circulo de Sinner, este menciona el proceso de limpieza y su finalización siguiendo cuatro factores que están interrelacionados y cumplen una tarea fundamental²⁴.

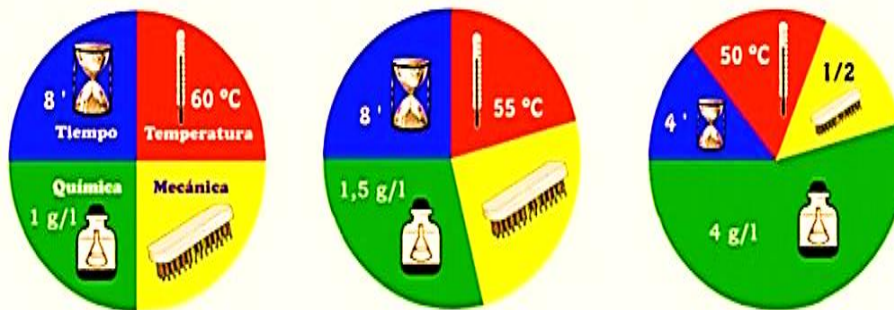


Figura 1: Factores que Intervienen en la Limpieza

Nota. El grafico presenta al círculo de Sinner que muestra a los cuatro factores relacionados que son necesarios para una limpieza optima, dando a entender que, si un factor aumenta y viceversa, los otros disminuyen generando una limpieza eficaz²⁴.

- **Acción mecánica:**
Es la eliminación de contaminantes a partir de acciones físicas como el cepillado y el uso de agua a presión. También puede darse una limpieza manual haciendo uso de materiales de limpieza²⁴.
- **Acción química:**
Es la utilización de agentes químicos en la limpieza. Es importante escoger el agente químico adecuado para la limpieza y que este se adapte. Se busca obtener los mejores resultados sin daño a las superficies ni al entorno ni al personal que labora²⁴.

- **Temperatura:**

Participa en la efectividad de la limpieza como en el producto químico que se usa. Pero es importante controlar los niveles de temperatura para que no dañe los materiales²⁴.

- **Tiempo:**

Viene influenciado por el tipo de superficie que se vaya a limpiar, la suciedad acumulada, el producto que se emplea y si se va a realizar una limpieza manual o con alguna máquina²⁴.

2.2.2.4. Niveles de métodos de limpieza

Se definen tres tipos y su implicancia en la validación será diferente.

a. Métodos de limpieza seriales, ordinario, simple o nivel I:

Usado cuando hay una fabricación consecutiva de lotes del mismo producto o de diferentes concentraciones en el caso se haya fabricado de menor a mayor concentración. La validación en este método no es necesaria o si se realiza, es mínima¹⁴.

b. Método de limpieza no serial, general, radical o nivel II:

Esta limpieza se lleva a cabo cuando se fabrican lotes con diferentes IFA (Ingrediente Farmacéutico Activo), limpiezas menores o después de un mantenimiento preventivo. La validación se da forma completa. Los residuos son eliminados de forma total¹⁴.

c. Métodos de limpieza de repaso o tras inactividad o nivel III:

Este método es usado cuando se fabrican productos de alta toxicidad, altamente reactivos, cuando se ha llevado a cabo una remodelación del área o por la expiración de la vigencia de la limpieza tras haber permanecido en desuso o inactividad. La validación que se realiza es de manera reducida con una mayor orientación al control microbiológico¹⁴.

2.2.2.5. Agentes de limpieza y desinfección

Son productos que se utilizan para la limpieza de los equipos, máquinas y áreas en las distintas etapas de pre lavado, lavado y enjuague final con el objetivo de eliminar los contaminantes que pudiera haber en las superficies¹⁴. Los productos usados son:

a. Agua:

El más usado es el agua blanda debido a que contiene una menor cantidad de minerales o el agua destilada, ya que estos no dejan depósitos de sarro y se pueden emplear en la limpieza de áreas y materiales. Por lo que es recomendable hacer estudios microbiológicos y fisicoquímicos al agua antes de su uso. Esto es importante porque ayudara a definir el tipo de lavado y agua a usarse ²⁵.

b. Disolvente:

Estos se usarán en el caso de que los contaminantes sean insolubles en un medio acuoso. Pueden ser polares como el metanol, etanol, glicoles y no polares como metilcetona y diclorometano ¹⁴.

c. Detergente:

Son agentes químicos usados para la eliminación de la suciedad que es insoluble en agua; esto se debe a que la molécula está constituida por una cadena hidrocarbonada con afinidad a las grasas. Contienen tensioactivos que aceleran las reacciones químicas en bajas concentraciones y limpiar por medio de la tensión superficial del agua. Su uso es recomendado en la actualidad para la limpieza de las áreas y materiales ²⁵. Es necesario tener en cuenta algunos factores para su elección: entre ellos la solubilidad²⁶.

2.2.2.6. Niveles de desinfección

Se basan en la acción que tendrán los agentes químicos en los microorganismos y estos son:

● **Desinfección de alto nivel (DAN):**

Es realizada por agentes químicos líquidos que eliminan de forma completa los microorganismos. Los más usados son: el glutaraldehído, ácido peracético, dióxido de cloro, peróxido de hidrogeno, formaldehido, entre otros²⁵.

● **Desinfección de nivel intermedio (DNI):**

Se utiliza agentes químicos que eliminan bacterias vegetativas y esporas bacterianas. Entre ellas se encuentran el grupo de los fenoles, el hipoclorito de sodio, la cetrimida y el cloruro de benzalconio²⁵.

● **Desinfección de bajo nivel (DBN):**

Es realizado por agentes químicos que eliminan bacterias vegetativas, hongos y algunos virus en un corto periodo de tiempo. El más usado es el amonio cuaternario²⁵.

2.2.2.7. Factores que afectan la efectividad del proceso de desinfección

Entre ellas tenemos:

- **Cantidad y ubicación de los microorganismos:**

Cuanta más alta es la biocarga, mayor es el tiempo en que el desinfectante necesita para actuar. Por ello, es importante realizar una buena limpieza de las superficies, equipos y materiales que sean de difícil acceso y que se puedan desarmar²⁵.

- **Resistencia de los microorganismos al agente químico:**

Se refiere principalmente al espectro de acción que tiene el método o el agente a usar.

- **Concentración de los agentes:**

Se relaciona con la potencia de acción de cada agente para que produzca su acción deseada. Las concentraciones varían con respecto a los agentes desinfectantes y en algunos casos pueden relacionarse con un efecto corrosivo sobre el material²⁵.

- **Factores químicos y físicos:**

Algunos desinfectantes tienen especificadas algunos factores para que sean usados de forma adecuada. La temperatura y el pH, son los que favorecen la efectividad de un agente químico²⁵.

- **Materias orgánicas:**

La presencia de materias orgánicas pueden inactivar la acción de algunos agentes de limpieza cuando comprometen su efectividad²⁵.

- **Duración de la exposición:**

Cada método de desinfección y cada agente tiene un tiempo específico necesario para lograr el nivel deseado²⁵.

- **Presencia de materiales extracelulares o biofilmes:**

Muchos microorganismos producen masas gruesas de células y materiales extracelulares o biofilmes que generan una barrera contra el proceso de desinfección²⁵.

2.2.3. Área blanca

Es aquella área que está diseñada para mantener a límites aceptables el número de partículas viables y no viables en superficies y ambiente ²¹.

La norma ISO 14644-1 dice que un área blanca es el espacio que está diseñado para mantener en control la concentración de partículas en suspensión y que este no exceda a límites altos por metro cubico (m³) ²⁷.

2.2.3.1. Características de las áreas blancas

Una sala blanca cuenta con unas características que le permite mantener controlado el ambiente; estas son:

- **Filtración de aire:**

Que cuenten con sistemas de filtración de aire que impidan el ingreso de partículas y de contaminantes al ambiente. Los más conocidos son el filtro HEPA (High Efficiency Particulate Air) y ULPA (Ultrahigh Efficiency Particulate Air), que por su alta eficiencia retienen partículas de menor tamaño²⁸.

- **Presión positiva o negativa:**

Esto dependerá del uso que tendrá la sala blanca, puede tener una presión positiva o negativa con respecto al entorno en que se encuentre. Una presión positiva impide que el aire contaminado del exterior ingrese a la sala. Mientras que una presión negativa, retiene el aire contaminado de la sala para que no salga al exterior²⁸.

- **Control de temperatura y humedad:**

De importancia para el proceso y calidad de los productos. Una variación en ellos puede afectar negativamente. Es por ello que una sala debe contar con ventilación, calefacción y aire acondicionado (HVAC) ²⁸.

- **Vestimenta y protocolo de ingreso:**

Una de las mayores fuentes de contaminación es el personal que labora en una sala blanca; por lo que es indispensable el uso de vestimenta para su protección y así evitar el ingreso de contaminantes a la sala. Esto también incluye la limpieza de la sala y el uso de esclusas²⁸.

- **Cumplimiento normativo:**

Normas a las que deben estar sujetas una sala blanca para mantener la calidad y seguridad del producto, ya sea en el diseño de instalación, control de contaminantes y las prácticas operativas que tendrá la sala²⁸.

- **Validación:**

Pruebas de que la sala cumple con las normativas exigidas por los organismos reguladores²⁸.

2.2.3.2. Clasificación de áreas blancas

Esta clasificación de las salas blancas van según el tamaño de partículas y el número de estas por metro cubico (m³)²⁹. En la tabla 1 se menciona la clasificación de salas blancas y ambientes controlados en función de su tamaño y numero de partículas.

Tabla 1.-Clasificación ISO de partículas contenidas en el aire según su tamaño y cantidad en salas blancas y zonas anexas.

Numero de clasificación Nº de ISO	Valor máximo de concentración de partículas (partículas por m ³ de aire) igual o mayor a los tamaños descritos en el cuadro inferior					
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	1 µm	5 µm
Clase ISO 1	10	2	-	-	-	-
Clase ISO 2	100	24	10	4	-	-
Clase ISO 3	1 000	237	102	35	8	-
Clase ISO 4	10 000	2 370	1 020	352	83	-
Clase ISO 5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	29
Clase ISO 6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
Clase ISO 7	-	-	-	352 000	83 200	2 930
Clase ISO 8	-	-	-	3 520 000	832 000	29 300
Clase ISO 9	-	-	-	35 200 000	8 320 000	293 000

Fuente: Normas ISO ²⁷.

Las Normas de Correcta Fabricación (NCF) o Good Manufacturing Practices (GMP) orientado a la elaboración de medicamentos estériles establece la clasificación de salas blancas por su grado de limpieza de aire. Se definen 4 grados: A, B, C y D en base a la máxima concentración de partículas permitidas en el aire. En la tabla 2 se muestra la clasificación GMP de salas blancas.

Tabla 2.-Clasificación de la concentración de partículas máximas permitidas en el aire en una sala blanca.

Grado	Número máximo permitido de partículas/m ³			
	En reposo		En operación	
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Sin definir	Sin definir

Fuente: Normas ISO ²⁷.

Según su grado, se clasifican como sigue³⁰:

- **Sala blanca de Grado A**, por su clasificación de partículas, su equivalencia es la ISO 4,8 cuyo límite de tamaño de partícula debe ser $\leq 5 \mu\text{m}$.
- **Sala blanca de Grado B**, se refiere al reposo cuya clasificación para ambos tamaños que se toman en consideración es la sala limpia ISO 5.
- **Sala blanca de Grado C**, tanto en reposo como en operación y la clasificación establecida es la equivalente a las salas limpias ISO 7 e ISO 8. Destinada a áreas donde se trabaje con aire completamente limpio.
- **Sala blanca de Grado D**, hace referencia a la ISO 8 y esta referida únicamente al reposo. En estas salas se suelen establecer las fases del proceso menos críticas. La calidad del aire ISO 8 oscila entre 0,5 y 5 µm donde la concentración no supere en el primer caso 3 520 000 y en el segundo caso 29 300.
-

2.2.3.3. Fuentes de contaminación de las áreas blancas

Las salas blancas están diseñadas para mantener a concentraciones aceptables las partículas suspendidas en el aire. El personal y los insumos que se usan pueden traer consigo contaminantes que se esparcen por la sala y es fuente de contaminación para el producto que se elabora³¹. Estas son:

a. Personal:

El personal que labora es fuente de contaminación trayendo consigo partículas y microorganismos que pueden afectar el producto³¹.

b. Fibras y pequeñas partículas en suspensión: Las fibras y partículas suspendidas en el aire son una fuente de contaminación a una sala blanca³¹.

c. Líquidos: Donde la humedad favorece al crecimiento de bacterias que pueden contaminar al producto³¹.

d. Instalaciones y suministros para salas blancas:

Techos, paredes, suelos y equipos pueden ser fuente de contaminación si no se realiza su mantenimiento adecuadamente. Un cambio en la temperatura puede causar un crecimiento de las bacterias. Los sistemas de aire y climatización en mal funcionamiento pueden comprometer y dañar una sala blanca y el producto que se fabrica³¹.

2.2.3.4. Control microbiológico de las salas blancas

Una sala blanca debe contar con un control ambiental que asegure que está libre de contaminación microbiológica y que garantiza la eficacia de las medidas implantadas según las normativas³².

a. Control microbiológico del aire:

Son ensayos que se emplean en función de las características de un procedimiento que se va a monitorizar. El más usado es el muestreo por volumen de aire³².

● **Muestreo por volumen de aire:**

Es el más usado según el tipo de clasificación que sea la sala blanca. Se usa un muestreador volumétrico que aspira el aire exterior que pasa por un cabezal perforado e impacta directamente sobre un medio de cultivo. Generalmente la muestra dura un periodo de diez minutos (10 min) y capta un volumen de 1000 litros de aire (1 m³)³².



Figura 2: *Muestreador de aire usado para control microbiológico de aire.*

b. Control microbiológico de superficies:

Las normativas recomiendan el uso de placas de contacto Rodac por su empleo en superficies de fácil acceso y que son planas.

- **Muestreo con placas de contacto Rodac:**

Estas son placas que contienen un agar nutritivo específico para microorganismos aerobios u hongos filamentosos que se colocan en las superficies a muestrear. Se presiona de manera uniforme y continua durante un tiempo tras los cuales se retira la tapa y se vuelve a cerrar. Este muestreo hace que los microorganismos se queden adheridos a la superficie de la placa que contiene el agar ³².

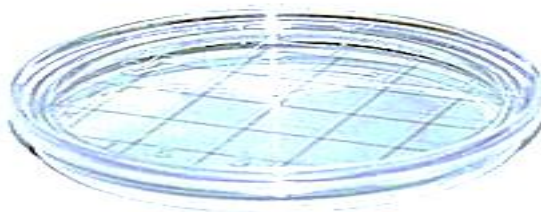


Figura 3: *Placa de contacto Rodac usado para control microbiológico de superficies.*

2.2.4. Contaminación cruzada

Según las BPM es la transmisión de materia prima, producto intermedio o producto terminado con otro insumo durante el proceso de manufactura²¹.

La contaminación cruzada abarca dos orígenes: externo e interno³³.

- **Externo:** Todo contaminante físico, químico y microbiológico del medio externo.
- **Interno:** Contaminantes que se producen en el proceso de manufactura.

Según su naturaleza fisicoquímica y microbiológica, hay tres formas de contaminación cruzada³³:

- **Contaminación biológica:** Contaminación proveniente de microorganismos (bacterias, hongos, virus).
- **Contaminación química:** Proveniente de la misma composición química de los insumos de manufactura que generen compuestos de naturaleza orgánica e inorgánica por el vapor o la humedad.
- **Contaminación física:** Partículas o el mismo equipo que desprende materia que puede contaminar al nuevo producto.

2.2.5. Análisis microbiológico

a. Crecimiento microbiano:

Es el aumento en progresión geométrica de la población microbiana por el mecanismo de la fisión binaria o gemación donde una célula bacteriana madre aumenta su tamaño y luego se divide para formar dos células bacterianas hijas idénticas a la madre. Estas células bacterianas hijas repiten el ciclo hasta generar un aumento de la población³².

Los medios de cultivo agarizados son soluciones que contienen nutrientes que permitirán el crecimiento microbiano en colonias visibles al ojo humano, todo esto en condiciones de temperatura y pH; esto ayudara a que se multipliquen y que, en su análisis, se pueda aislar e identificar respecto a sus diferentes características en forma, color y tamaño. Luego se utiliza técnicas de recuento que se basa en la formación de colonias a partir de una célula bacteriana y que se expresa como unidades formadoras de colonia (UFC) ³⁴.

En la validación de procesos de limpieza de una sala blanca donde se lleva la elaboración de preparados parenterales, el método llevado a cabo es el plaqueo que contiene medios nutritivos como el Agar Tripticosa Soya (TSA)³⁵ y el Agar Sabouraud (ASAB)³⁶ para bacterias aerobias y hongos.

2.3. Marco Conceptual

2.3.1. *Medical Nutrición S.A.C*

Es un laboratorio que cuenta con profesionales capacitados en la elaboración de preparados nutricionales cumpliendo con las normativas institucionales que ha logrado un gran posicionamiento a nivel nacional brindando soporte nutricional enteral y parenteral a pacientes que lo requieran garantizando la calidad y seguridad bajo condiciones asépticas y de infraestructura ³⁷.

2.3.2. *ISO 9001*

Es una norma que se abarca a la mejora de la calidad de toda empresa pública o privada con aplicación al Sistema de Gestión de Calidad que manejan las empresas con el fin de que estas brinden sus servicios y productos a los clientes con un grado de confianza, seguridad y calidad ³⁶. La ISO 9001 ayuda que las empresas tengan un alto grado de confiabilidad hacia los clientes como también un posicionamiento de prestigio en el mercado ayudando a prevenir y corregir riesgos ³⁸.

2.3.3. *Nutrición parenteral*

Es el aporte de nutrientes directamente por la sangre a través de una vía periférica o central a aquellos sujetos que están imposibilitados de usar la vía enteral u oral ya sea por una patología en el tracto gastrointestinal o en el funcionamiento de este ³⁹.

2.4. Marco Ético y Legal

- Resolución Ministerial N°. 203-2024-MINSA que aprueba la Norma Técnica de Salud para la preparación de mezclas parenterales para terapia nutricional.
- NTS N° 212 – MINSA – DIGEMID – 2024 Norma Técnica de Salud para la Preparación de Mezclas Parenterales para Terapia Nutricional.
- Ley N° 26842, Ley General de Salud y sus modificatorias.
- Ley N°29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios y sus modificatorias.
- Ley N° 29733, Ley de protección de datos personales y su modificatoria.
- Decreto Supremo N° 008-2017-SA, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio de Salud y sus modificatorias.
- Resolución Ministerial N° 546-2011/MINSA, que aprueba la NTS N° 021-MINSA/DGSP-V.03, Norma Técnica de Salud “Categorías de Establecimientos del Sector Salud” y su modificatoria.
- Resolución Ministerial N° 862-2015/MINSA, que aprueba la NTS N° 119-MINSA/DGIEM-V.01, “Infraestructura y Equipamiento de los Establecimientos de Salud del Tercer Nivel de Atención”.
- Resolución Ministerial N° 1295-2018/MINSA, que aprueba la NTS N° 144-MINSA/2018/DIGESA, Norma Técnica de Salud “Gestión Integral y Manejo de Residuos Sólidos en Establecimientos de Salud, Servicios Médicos de Apoyo y Centros de Investigación” y su modificatoria.
- Resolución Ministerial N° 688-2020/MINSA, que aprueba la Directiva Administrativa N° 294-MINSA/2020/OGTI, “Directiva Administrativa que establece el tratamiento de los datos personales relacionados con la salud o datos personales en salud”.
- Decreto Supremo N° 021-2018-SA, Decreto Supremo que modifica el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios y aprueba el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos (BPM).
- ISO 14644 Organización Internacional de la Normalización.

CAPÍTULO III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Alcance de Investigación

El alcance de investigación aborda dos variables principales: Validación de limpieza y el control microbiológico cuyo alcance de investigación es descriptivo en ambas variables; dichos ensayos se realizarán en el área blanca de una central de preparados parenterales ubicada en Calle Ismael Escobar 324 Pamplona Baja – San Juan de Miraflores del departamento de Lima en Perú.

3.2. Diseño de Investigación

Básico descriptivo transversal.

3.3. Unidad de Análisis

Área blanca; cabina de flujo laminar horizontal; mesa de trabajo; personal asistente de producción; preparado nutricional 2:1 (carbohidratos + aminoácidos).

3.4. Población de Estudio

La central de preparados nutricionales ubicado en Calle Ismael Escobar 324 Pamplona Baja – San Juan de Miraflores del departamento de Lima en Perú.

3.5. Muestra

Se describen las muestras en la tabla siguiente:

Tabla 3.-Muestras a la que se realizarán los ensayos de control microbiológico en la central de preparados nutricionales parenterales.

Muestra	Características	Puntos de muestreo	Tipo de muestreo
Área blanca	Espacio estéril que mantiene a límites los controles de aire, temperatura y humedad para protección del producto.	Área blanca.	Conteo de partículas no viables.
Cabina de flujo laminar horizontal	Equipo diseñado para mantener la esterilidad del producto.	Un punto (centro de la mesa de la cabina).	<ul style="list-style-type: none"> ● Conteo de partículas no viables. ● Placas de contacto Rodac. ● Volumen de aire
Mesa de trabajo	De acero inoxidable.	Un punto (centro de la mesa).	<ul style="list-style-type: none"> ● Placas de contacto Rodac ● Volumen de aire
Asistente de producción	Encargada de la elaboración de los NPT's.	Ambas manos del asistente de producción.	Placas de contacto Rodac por impresión de manos enguantadas.
Preparado nutricional	Solución de nutrición 2:1 (carbohidratos + aminoácidos)	Un preparado nutricional.	Ensayo de esterilidad.

Nota: Elaboración propia

3.6. Criterios de Selección

3.6.1. Criterios de Inclusión

- Área blanca: temperatura (T°) ≤ 20 °C, humedad (%HR) $\leq 65\%$
- Cabina de flujo horizontal: Superficie de trabajo, iluminación, sistema de ventilación.
- Mesa de trabajo: resistente e inoxidable.
- Asistente de producción: Capacitado y especializado.
- Preparado nutricional: en contenedor Freka de 5 capas. Preparado transparente.

3.6.2. Criterios de Exclusión

Personal asistente de producción que no sigue la metodología para el preparado de las nutriciones parenterales.

3.7. Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos

Se utilizó fichas de recolección de datos, donde el instrumento es la ficha en sí misma, mientras que la técnica es la lectura de resultados que fue el método utilizado para obtener la información.

3.7.1. Pasos para el armado de la validación de limpieza

Se solicitó permiso en el área de gerencia y dirección técnica; con la autorización dada se procedió a recolectar los datos y armar la validación de limpieza. Se solicitó los instructivos de limpieza del área blanca y de la cabina de flujo laminar; así como también, las fichas de registro de rotación de desinfectantes que se usa para la limpieza. Se inspeccionó la limpieza llevada a cabo por el asistente de producción y que este cumpla con el instructivo de limpieza. Se estuvo presente y se inspeccionó los ensayos microbiológicos en estado reposo y dinámico que se realizó a los puntos de muestreo. Se solicitó los resultados de los ensayos microbiológicos y del ensayo de conteo de partículas. Obtenido todo ello, se pudo armar la validación.

3.7.2. Ensayo de control microbiológico de ambientes y superficies “Estado Reposo”

Se procedió sin personal operativo en el área blanca.

a. Método de placas de contacto RODAC:

- La zona de muestreo fue la mesa (centro) donde se colocó dos placas de contacto Rodac durante 5 minutos, una placa con Agar Tripticasa Soya y la otra con Agar Sabouraud.
- Se retiró la tapa de la placa y se presionó sobre la superficie a muestrear.
- Luego se colocó la tapa de forma rápida en la placa.
- Se limpió los residuos de medio de cultivo que quedaron en contacto con las superficies de los puntos de muestreo con un paño embebido con Etanol al 70%.
- Se envolvió en un papel crepe y en una bolsa de doble capa asegurando el cierre con una cinta autoadhesiva.
- El personal de microbiología procedió a llevar a incubación. Para el Agar Tripticasa Soya, se incubó a una temperatura de $32,5 \pm 2^\circ\text{C}$ durante 72 horas y para Agar Sabouraud a $22,5 \pm 2^\circ\text{C}$ durante 7 días.
- Finalizado la incubación, el personal de microbiología procedió a realizar el conteo de las UFC presentes en las placas usando un contador de colonias.
- Criterios de especificación: ≤ 5 UFC/placa.

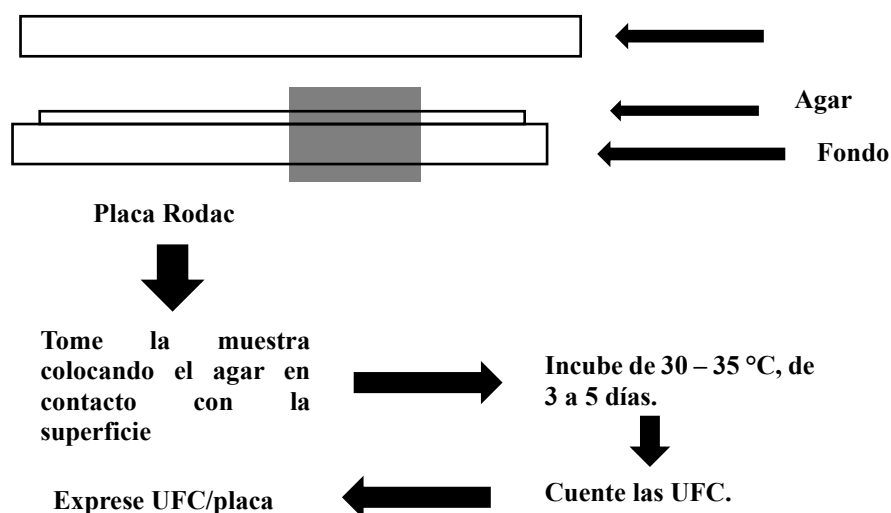


Figura 4: Método de muestreo por placa de contacto Rodac para control microbiológico de ambientes y superficies.

b. Método de volumen de aire:

- La zona de muestreo fue la Cabina de Flujo Laminar Horizontal (centro) donde se tomó muestras de 1000 litros de aire (1 m³) en un periodo de 10 minutos por cada medio de cultivo (Agar Tripticasa Soya y Agar Sabouraud) con un muestreador de aire.
- El muestreador de aire recogió el volumen marcado por el personal de microbiología y lo hizo pasar por una placa de Petri que contiene el medio de cultivo específico para el tipo de microorganismo que se analizó.
- El personal de microbiología procedió a rociarse con alcohol las manos y la tapa del muestreador para evitar contaminación del análisis que se realizó.
- Luego, colocó la placa de cultivo en el muestreador destapando la tapa para que pueda ingresar el aire y puso en funcionamiento el muestreador.
- Criterios de especificación: ≤ 1 UFC/m³.

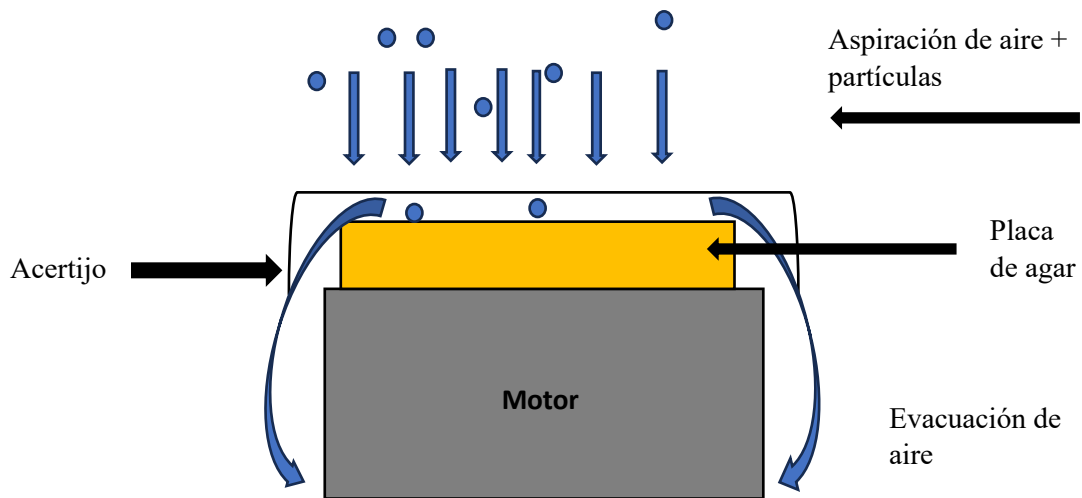


Figura 5: Método de muestreo por volumen de aire para control microbiológico de ambientes y superficies.

3.7.3. Ensayo de control microbiológico de ambientes y superficies “Estado Dinámico”

Se procedió con personal operativo en el área blanca.

a. Método de placas de contacto Rodac:

- Proceder según 3.7.2.

b. Método de placas de contacto Rodac por impresión de manos enguantadas:

- Se realizó el ensayo a un personal asistente de producción.
- El personal asistente de producción estuvo vestido con indumentaria limpia (chaqueta y pantalón), gorro, mascarilla, escafandra descartable estéril, bata descartable estéril, protector de calzado y guantes.
- El personal de microbiología destapó la placa y pidió al asistente de producción que imprimiera los cinco dedos de cada mano en el agar al finalizar la operación.
- Criterios de especificación: ≤ 3 UFC.

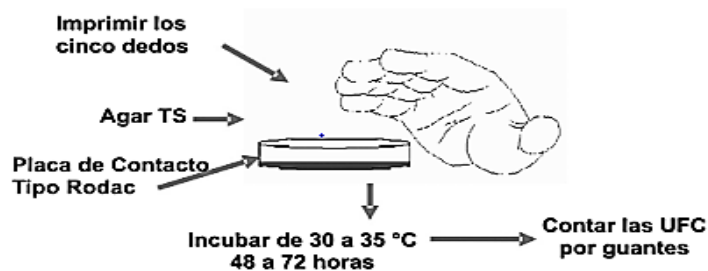


Figura 6: Método de muestreo por placa de contacto Rodac para impresión de manos enguantadas.

Nota. El gráfico representa la técnica de muestreo por impresión de manos. Tomado de *Redalyc.org Propuesta de diseño de monitoreo ambiental microbiológico para diagnóstico de niveles de contaminación en áreas de procesamiento aséptico* (p.12), por H. Pérez y V. L. Sánchez, 2010, ICIDCA.

c. Método de volumen de aire:

- Proceder según 3.7.2.
- Zonas a muestrear: Cabina de flujo laminar horizontal y mesa.
- Criterios de especificación: Para Cabina de flujo laminar horizontal es de ≤ 1 UFC/m³
- Criterios de especificación: Para mesa de trabajo es de ≤ 10 UFC/m³

d. Ensayo de esterilidad

- Se pidió al asistente de producción que realice una solución de nutrición parenteral 2:1 (carbohidratos + proteínas).
- Esta solución será llevada por el analista de microbiología para que realice el ensayo de esterilidad por filtración por membrana.
- Criterios de especificación: Estéril (no se debe evidenciar crecimiento microbiano).

3.7.4. Ensayo de conteo de partículas no viables

Se verificó la clasificación de limpieza para el equipo en condición “en reposo”. Se midió la concentración de partículas con un DPC (Contador de Partículas Discreto) que fue colocado dentro del área concerniente a la verificación, a la altura del plano de trabajo. Criterios de especificación: Según clasificación de la concentración de partículas máximas permitidas en el aire de la norma OMS.

3.8. Análisis de Datos

Los resultados se obtuvieron mediante las unidades de UFC, UFC/placa, UFC/m³. Se detalló mediante tablas elaboradas por las aplicaciones EXCEL y WORD versión 2019 y que se interpretó según las especificaciones de cada ensayo microbiológico mediante la palabra CONFORME y datos obtenidos que estén dentro del rango establecido.

3.9. Consideraciones Éticas

Yo como autor de este presente proyecto de investigación me comprometo a seguir la directiva de mi escuela profesional y mantener la confidencialidad de la empresa Medical Nutrición S.A.C. con respecto a la información que se me brinde para el armado de la investigación.

CAPÍTULO IV. RESULTADOS

Tabla 4

Ensayos microbiológicos realizados a los puntos de muestreo en el área blanca de una central de preparados parenterales en estado reposo (AT REST), Lima - Perú 2025

Muestras	Clase	Tipo de muestreo	Especificaciones	Recuento total de microorganismos aerobios	Recuento total de hongos filamentosos y levaduras	Conclusión
Cabina de Flujo Laminar Horizontal (centro)	ISO 5	Volumen de aire	≤ 1 UFC/m ³	0 UFC/m ³	0 UFC/m ³	Cumple
Mesa (centro)	ISO 7	Placas de contacto Rodac	≤ 5 UFC/placa	0 UFC/placa	0 UFC/placa	Cumple

Nota: Elaboración propia.

Tabla 5

Ensayos microbiológicos a los puntos de muestreo en el área blanca de una central de preparados parenterales en estado dinámico (AT WORK), Lima - Perú 2025

Zonas o puntos muestreados	Clase	Tipo de muestreo	Especificaciones	Recuento total de microorganismos aerobios	Recuento total de hongos filamentosos y levaduras	Conclusión
Cabina de Flujo Laminar Horizontal (centro)	ISO 5	Volumen de aire	≤ 1 UFC/m ³	0 UFC/m ³	0 UFC/m ³	Cumple
Mesa (centro)	ISO 7	Volumen de aire	≤ 10 UFC/m ³	2 UFC/m ³	0 UFC/m ³	Cumple
	ISO 7	Placas de contacto Rodac	≤ 5 UFC/placa	0 UFC/placa	0 UFC/placa	Cumple
Cabina de Flujo Laminar Horizontal: Q.F. Martina Chávez Quispe – Asistente de Producción	ISO 5	Placas de contacto Rodac: Mano derecha y izquierda (dedos enguantados)	N° Total de UFC en ambas manos: ≤ 3 UFC	0 UFC/mano derecha	0 UFC/mano izquierda	Cumple
				0 UFC/mano derecha	0 UFC/mano izquierda	
				N° Total de UFC en ambas manos:	N° Total de UFC en ambas manos:	
				0 UFC	0 UFC	

Nota: Elaboración propia.

Tabla 6

Ensayo de esterilidad realizado a un preparado en el área blanca de una central de preparados parenterales en estado dinámico (AT WORK), Lima - Perú 2025

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
ESTERILIDAD (Filtración por membrana)	Estéril (No se debe evidenciar crecimiento microbiano)	Estéril (no se evidenció crecimiento microbiano)

Nota: Elaboración propia.

Tabla 7

Ensayo de conteo de partículas no viables en estado de reposo realizado al área blanca de una central de preparados parenterales, Lima - Perú 2025

Sala	Clasificación (grado)	Superficie (m ²)	Puntos de muestreo	Estado: en reposo			
				Resultados obtenidos			
				Partículas ≥ 0,5 µm (≤ 352 000)	Partículas ≥ 5 µm (≤ 2 900)	Conformidad	
						Cumple	No cumple
Área blanca preparación	C	9.80	5	6570	989	Sí	-
				6781	1272	Sí	-
				4097	1130	Sí	-
				4274	635	Sí	-
				1342	565	Sí	-

Nota: Elaboración propia.

Tabla 8

Ensayo de conteo de partículas no viables en estado de reposo realizado a la cabina de flujo laminar, Lima - Perú 2025

Equipo	Clasificación (grado)	Superficie (m ²)	Puntos de muestreo	Estado: en reposo			
				Resultados obtenidos			
				Partículas $\geq 0,5 \mu\text{m}$ ($\leq 3\ 520$)	Partículas $\geq 5 \mu\text{m}$ (≤ 20)	Conformidad	
						Cumple	No cumple
FLUJO LAMINAR TELSTAR 514995	A	0.7432	2	30	1	Sí	-
FLUJO LAMINAR TELSTAR 514995	A	0.7432	2	0	1	Sí	-
FLUJO LAMINAR TELSTAR 514995	A	0.7432	2	2	0	Sí	-
FLUJO LAMINAR TELSTAR 514995	A	0.7432	2	0	0	Sí	-

Nota: Elaboración propia.

Tabla 9

Tabla de conformidad de los resultados obtenidos en los ensayos microbiológicos de ambientes y superficies, esterilidad y conteo de partículas no viables, Lima – Perú 2025

ENSAYOS	RESULTADO
Placas de contacto	CONFORME
Volumen de aire	CONFORME
Esterilidad	CONFORME
Conteo de partículas no viables	CONFORME
RESULTADO FINAL	CONFORME

Nota: Elaboración propia.

CAPÍTULO V. DISCUSIÓN

La contaminación microbiológica en la actualidad, ha venido siendo un riesgo a nivel nacional y mundial en el campo farmacéutico. Por lo que, la limpieza en las áreas estériles es clave para una buena calidad y seguridad del producto farmacéutico.

Los ensayos de control microbiológico que se realizó al área blanca buscan que los procesos de limpieza que se lleva a cabo en el área, evidencien la no contaminación microbiológica y la seguridad de la elaboración del producto.

Sandle (2015), menciona que hay distintos tipos de muestreo que se agrupan según el método usado, ya sea por volumen de aire o superficie con el fin de recuperar microorganismos⁴⁰.

Egea y Ruíz (2021), también menciona que los controles microbiológicos del aire y de la superficie nos ayudan a proteger los productos de una posible contaminación³².

Trsan. *et al* (2019) evidenció que, para garantizar la calidad microbiológica de una sala limpia, se busque de cambios y nuevos métodos de muestreo que sean de elaboración rápida y de resultados óptimos⁴¹.

La presente investigación, tuvo como objetivo validar el proceso de limpieza en el área blanca de una central de preparados parenterales mediante ensayos microbiológicos de ambientes y superficies, esterilidad y conteo de partículas no viables, conforme a los estándares de la USP Capítulo <797>. Los hallazgos se contrastaron con los estudios de Campos, Gonzales del Río, Gutiérrez y Coronado y con el de Auquilla y García, quienes evaluaron el estado microbiológico de preparaciones parenterales y ambientes en diferentes contextos hospitalarios y farmacéuticos.

En AT REST, la cabina de flujo laminar obtuvo 0 UFC/m³ en el ensayo de volumen de aire y el centro de la mesa 0 UFC/placa en el ensayo de placas de contacto. En AT WORK, la cabina mantuvo 0 UFC/m³, mientras que la mesa presentó 2 UFC/m³ de

microorganismos aerobios y 0 UFC/m³ de hongos filamentosos y levaduras. La prueba de impresión de dedos enguantados arrojó 0 UFC en ambas manos y la prueba de esterilidad del preparado parenteral sistema 2:1 no mostró crecimiento microbiano. El conteo de partículas en el área blanca y la cabina de flujo laminar se mantuvo dentro de las especificaciones. Estos resultados son concordantes con lo reportado por Campos (2023) en la Unidad Empresarial de Base de Citostáticos en la Habana y por Gonzales del Río (2020), en una central de mezclas hospitalaria en Cartagena de Indias, quienes también obtuvieron valores microbiológicos menores a los límites de especificación en condiciones estáticas y de operación^{4, 8}. De igual forma, Gutiérrez y Coronado (2022) demostraron que el proceso de llenado aséptico en un laboratorio farmacéutico cumplió con los parámetros de aceptación de las BPM y la OMS, sin presencia de unidades contaminadas en lotes mayores a 10 000 unidades¹¹. Asimismo, el estudio de Auquilla y García (2020) reportó ausencia de crecimiento microbiano en las nutriciones parenterales y en la evaluación de la técnica aséptica al personal, comprobando la esterilidad de las mismas⁴². La coincidencia entre los estudios, confirma que la aplicación rigurosa de protocolos de limpieza y validación, garantiza la esterilidad de los productos parenterales.

En cuanto al ambiente, Auquilla y García (2020) evidenciaron contaminación microbiana por *Micrococcus spp.* en el 11,6 % de las muestras valoradas, esto no superó 1 UFC, manteniéndose dentro del límite permitido para áreas estériles⁴². En el presente estudio se detectaron 2 UFC/m³ de microorganismos aerobios en la mesa durante el AT WORK, valor que se encuentra dentro del límite de ≤ 10 UFC/m³ para ambientes ISO 7 según USP capítulo <797>. La diferencia en el perfil microbiológico entre ambos estudios puede deberse a las condiciones ambientales y a la frecuencia de limpieza del área. En el presente estudio no se evidenció *Micrococcus spp.*, en el estudio de Campos (2023) sí se detectó *Staphylococcus spp.* Esto da a entender, que el personal es la principal fuente de contaminación.

En AT WORK, la cabina de flujo laminar que fue punto de muestreo, dio 0 UFC/m³ para microorganismo aerobios y hongos filamentosos en el ensayo de volumen de aire; mientras que en el ensayo de plaqueo realizado a ambas manos del personal de producción, se obtuvo 0 UFC en microorganismo aerobios y hongos filamentosos. Cárdenas (2016) mostró un recuento menor de 1 UFC/cm² en mohos y levaduras usando

ensayos de hisopado y plaqueo en las superficies de la cabina de flujo laminar estando dentro de los límites establecidos por la OMS asegurando la no contaminación en la producción de los medicamentos elaborados en el Hospital Nacional Guillermo Almenara⁴³. Charry y Gómez (2016), obtuvieron valores de recuento menores a la 1 UFC/cm² en un Laboratorio de Microbiología Farmacéutica en Brasil reportando no contaminación de microorganismo mesófilos aerobios en la cabina de flujo laminar ni en el área de preparación luego de la limpieza y desinfección⁴⁴.

El presente estudio empleó un enfoque integral que incluye muestreo volumetrico de aire, placas de contacto, impresión de dedos enguatados, conteo de partículas no viables y prueba de esterilidad del producto final. El estudio de Auquilla y García (2020), utilizó el método de sedimentación en placa de agar tripticasa soya para evaluar la esterilidad de las nutriciones parenterales⁴². Campos (2023) empleó el método de placas y el método volumetrico⁴; Gonzales del Río (2020) la técnica de placas de contacto Rodac⁸, y Gutiérrez y Coronado (2022) la técnica de la *media fill test*. Aunque difieren en los métodos, todos responden a los requisitos de la USP capítulo <797>, que establece que la validación de la esterilidad debe abordarse desde el control del ambiente y la validación del proceso de manipulación³. La combinación de monitoreo ambiental y prueba de esterilidad en el producto final, como se realizó en el presente estudio y el de Auquilla y García (2020), proporciona evidencia directa de que el control ambiental se traduce en la seguridad del paciente.

La capacitación y conducta del personal son determinantes para mantener la esterilidad. En el presente estudio, la ausencia de crecimiento en la prueba de dedos enguantados, indica una técnica aséptica adecuada. El estudio de Auquilla y García (2020), concluyó que el personal debe estar capacitado para garantizar la asepsia y calidad del producto final⁴². Gutiérrez y Coronado (2022) resaltaron que la validación del proceso de llenado aséptico depende directamente de la competencia del personal operativo. La detección de 2 UFC/m³ de aerobios en la mesa durante el AT WORK en el presente estudio evidencia el impacto de la actividad humana sobre el ambiente sin perjudicar la esterilidad del producto.

La ausencia de contaminación en el producto final en el presente estudio, sumada al cumplimiento de los límites ambientales respalda la seguridad del preparado 2:1 para

su administración en el paciente reduciendo el riesgo de infecciones. Esto es sólido con los resultados de Auquilla y García (2020) donde tampoco se obtuvo crecimiento microbiano en las nutriciones parenterales⁴².

Se concluye que el proceso de limpieza que se lleva a cabo en el área blanca de la central de preparados parenterales cumple con los estándares establecidos por la USP capítulo <797>. La ausencia de contaminación en el ambiente y en el producto final evidencia la efectividad del sistema implementado.

CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES

1. La validación del proceso de limpieza en el área blanca de una central de preparados parenterales cumple con los estándares dados por la USP capítulo <797> mediante los ensayos de control microbiológicos de ambientes y superficies.
2. Los ensayos microbiológicos AT REST (en reposo) en el área blanca, muestran un recuento de 0 UFC/m³ en la cabina de flujo laminar en el ensayo de volumen de aire y 0 UFC/placa en el ensayo de placas de contacto Rodac en la mesa de trabajo, cumpliendo con las especificaciones.
3. Los ensayos microbiológicos AT WORK (durante el trabajo) en estado dinámico en el área blanca, muestra en la cabina de flujo laminar en el ensayo de volumen de aire un recuento de 0 UFC/m³; la mesa en el ensayo de volumen de aire tuvo un recuento total de 2 UFC/m³ en microorganismos aerobios y 0 UFC/m³ en hongos filamentosos y levaduras y en el ensayo de placas de contacto, se tuvo un recuento de 0 UFC/placa en ambos recuentos. En el ensayo de impresión de dedos enguantados, ambas manos dieron un valor de 0 UFC y en el ensayo de esterilidad realizado al preparado parenteral, no evidencio crecimiento microbiano.
4. En el ensayo de conteo de partículas, en estado de reposo el área blanca y en la cabina de flujo laminar dieron concentraciones de partículas dentro de especificación.
5. Los resultados obtenidos por los ensayos microbiológicos en estado reposo y en estado dinámico mostraron valores dentro de especificación asegurando que la limpieza llevada a cabo en el área blanca no presenta contaminación microbiológica y por ende, cumpliendo con la validación de limpieza.

CAPÍTULO VII. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda al director técnico de la central que realice actualizaciones al instructivo de limpieza con la finalidad de mejora, y que se valide dicho instructivo posteriormente.
2. Se recomienda a la central Medical Nutrición que validen las otras áreas de la central de preparados parenterales.
3. Se recomienda a la central, que haga capacitaciones al personal en técnicas asépticas y en el uso correcto de los equipos de protección personal antes de iniciar cada ciclo de preparación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Velasco C. Contaminación Microbiológica: Estrategias y Soluciones en el Sector Farmacéutico. Cercal Group Especialistas en la Industria Farmacéutica [Internet]. el 9 de febrero de 2024 [citado el 29 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://cercal.co/envinculo/contaminacion-microbiologica/>
2. Contaminación. Organización Mundial de la Salud (OMS). [Internet]. [citado el 25 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/home/search-results>
3. USP 43-NF 38 – Última edición impresa | USP-NF [Internet]. [citado el 23 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://www.uspnf.com/notices/usp-nf-final-print-edition>
4. Campos Fagundo E. Repositorio Institucional de la Universidad de La Habana [Internet]. Facultad de Biología; 2023 [citado el 10 de febrero de 2025]. Rediseño e Implementación de un Programa de Monitoreo Ambiental en la UEB Citostáticos. Disponible en: <https://accesoabierto.uh.cu/s/scriptorium/item/2163077>
5. Arrabal MM. Análisis microbiológicos de superficies y ambientes en una planta frigorífica [Tesis] [Internet]. [Corrientes - Argentina]: Universidad Nacional del Nordeste; 2021 [citado el 20 de abril de 2025]. Disponible en: <http://repositorio.unne.edu.ar/xmlui/handle/123456789/54359>
6. Bolaños Sánchez JA. Validación del proceso de limpieza y manufactura de una jalea multivitamínica, en el Laboratorio Neofármaco del Ecuador [Tesis] [Internet]. [Riobamba – Ecuador]: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; 2021 [citado el 30 de marzo de 2025]. Disponible en: <http://dspace.esepoch.edu.ec/handle/123456789/14755>
7. Valencia Cardona LF. Validación estadística de los POES del programa de limpieza y desinfección (Luminometría y microbiología), y plan de muestreo microbiológico [Internet]. El Carmen de Viboral - Colombia: Universidad de Antioquia; 2021 [citado el 1 de abril de 2025]. p. 25. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10495/21849>
8. González de Río, LM. Validación prospectiva del proceso de limpieza y desinfección de áreas estériles y cabinas en la central de mezclas de una institución hospitalaria de alto nivel de complejidad. (Tesis). Cartagena de Indias: Universidad de Cartagena; 2020 [Internet]. [citado el 10 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://repositorio.unicartagena.edu.co/server/api/core/bitstreams/219f8bcf-9120-41ef-8be2-ad41f6b321fd/content>
9. Farfan Galvez ME. Diseño e implementación de un proceso de validación de limpieza basado en las Buenas Prácticas de Manufactura en una planta de fabricación de líquidos y semisólidos de una empresa farmacéutica en Lima – Perú. (Internet) (Tesis). (Lima - Perú), 2023. Universidad Peruana Cayetano Heredia

[Internet]. [citado el 30 de marzo de 2025]. Disponible en: https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/14372/Diseno_FarfanGalvez_Maria.pdf?sequence=1&isAllowed=y

10. Reyes Villalobos DR. Validación del ensayo microbiológico de una solución de Amonio Cuaternario al 0,25% para limpieza de superficies, basado en la Farmacopea Americana vigente. Lima 2023 [Tesis] [Internet]. [Lima - Perú]: Universidad Privada Norbert Wiener; 2024 [citado el 1 de abril de 2025]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.13053/12004>
11. Gutierrez Ramirez LE, Coronado Saavedra MP. Validación del proceso de llenado aséptico en el área de inyectables de un laboratorio de fabricación de productos farmacéuticos estériles [Tesis] [Internet]. [Cuzco-Perú]: UNSAAC; 2022 [citado el 25 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://repositorio.unsaac.edu.pe/handle/20.500.12918/6406>
12. Rúa Navarro M. Validación del procedimiento de limpieza y desinfección de superficies vivas e inertes de una empresa de derivados lácteos [Tesis] [Internet]. [Lima - Perú]: Universidad Nacional Agraria La Molina; 2022 [citado el 30 de marzo de 2025]. Disponible en: <http://repositorio.lamolina.edu.pe/handle/20.500.12996/5498>
13. Camacho Tejada Y del C. Validación y verificación del procedimiento de limpieza y desinfección en una industria de premezclas de panadería y pastelería [Tesis] [Internet]. [Lima - Perú]: Universidad Nacional Agraria La Molina; 2022 [citado el 1 de abril de 2025]. Disponible en: <http://repositorio.lamolina.edu.pe/handle/20.500.12996/5585>
14. Ugarte Ponce De Leon LT, Orccosupa Ccorimanya JA. Validación de procesos de limpieza en equipos de fabricación de líquidos orales en una planta farmacéutica privada – Lima [Internet]. [Cuzco]: UNSAAC; 2020 [citado el 6 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://repositorio.unsaac.edu.pe/handle/20.500.12918/5509>
15. Díaz Fernández MM. VALIDACIÓN E IMPLEMENTACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO DEL MONITOREO DE SUPERFICIE POR HISOPADO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA. [Tesis] [Internet]. [Lima - Perú]: Universidad Privada Norbert Wiener; 2018 [citado el 25 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.13053/2386>
16. Dávila Aguilar JL. Validación del procedimiento de limpieza de los equipos de manufactura de betametasona 0.05% crema” [Tesis] [Internet]. [Trujillo-Perú]: Univesidad Nacional de Trujillo; 2012 [citado el 25 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://dspace.unitru.edu.pe/items/65dbe858-e85e-46f8-8bf5-3d303770d8de>
17. Rodríguez Estrada JA, Sarmiento Céspedes CE. Validación concurrente de la operación de limpieza en una mezcladora de cremas” [Tesis] [Internet]. [Trujillo-Perú]: Univesidad Nacional de Trujillo; 2011 [citado el 25 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://dspace.unitru.edu.pe/items/da84f6ee-1416-4f32-8cc1-9d78f0e9ea7a>

18. Rosales Altamirano LA. Validación del procedimiento de limpieza de equipos en el área de fabricación de líquidos en el Laboratorio Farmacéutico Markos. Lima 2012 [Tesis] [Internet]. [Ayacucho - Perú]: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga; 2013 [citado el 20 de abril de 2025]. Disponible en: <http://repositorio.unsch.edu.pe/handle/UNSCH/4116>
19. De la Fuente. LinkedIn [Internet]. [citado el 23 de agosto de 2025]. Las buenas Prácticas de Fabricación e la Industria Farmacéutica. Disponible en: <https://es.linkedin.com/pulse/cap%C3%ADtulo-8-validaci%C3%B3n-ricardo-de-la-fuente-grimaldo>
20. Murthy DN, Chitra K. A REVIEW ARTICLE ON CLEANING VALIDATION. Int J Pharm Sci Res [Internet]. 4. Disponible en: <https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=6af64c1bed98753d9020b9b8ba338a89ca533aef>
21. Manual de Buenas Prácticas de Manufactura. DIGEMID [Internet]. 2018 [citado el 30 de agosto de 2024]. Decreto Supremo N° 021-2018-SA. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/normas-legales/2018/decreto-supremo-n-021-2018-sa/>
22. Facility CL. Limpieza en la industria farmacéutica y laboratorios. LD Facility [Internet]. el 2 de marzo de 2021 [citado el 30 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://ldfacility.es/blog/limpieza-industria-farmaceutica/>
23. Proceso y requisitos de validación de la limpieza. QbD Group [Internet]. [citado el 6 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://qbdgroup.com/es-es/blog/proceso-y-requisitos-de-validacion-de-la-limpieza/>
24. FAGOR Professional. Conoce la tecnica Circulo de Sinner. Blog de Fagor Professional [Internet]. el 27 de enero de 2014 [citado el 20 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.fagorprofessional.com/blog/es/circulo-sinner-tecnica-estrella-proceso-lavado-industrial/>
25. Manual de Desinfección y Esterilización Hospitalaria. Proyecto Vigía MINSA - USAID. Lima - Perú, 2002. [Internet]. [citado el 27 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://bvcenadim.digemid.minsa.gob.pe/lildbi/textcomp/pd109108.pdf>
26. Vértice E. Manipulación de productos químicos y de limpieza [Internet]. Editorial Vértice; 2011. 157 p. Disponible en: https://books.google.com.pe/books?id=Umm8f1HB8jEC&printsec=frontcover&dq=agentes%20de%20limpieza%20y%20desinfeccion&hl=es&sa=X&ved=0ahUKewjMiqeH76rjAhUGvVkkHXS_BdUQ6AEIOTAD#v=onepage&q&f=true
27. Ingeniería de salas blancas - Consultoría Farmacéutica - Ingelyt [Internet]. [citado el 1 de septiembre de 2024]. ISO 14644-1 - Salas blancas - Ingeniería y diseño de salas blancas. Disponible en: <https://ingelyt.com/iso-14644-1-salas-blancas/>

28. Ingelyt. Ingeniería de salas blancas - Consultoría Farmacéutica - Ingelyt [Internet]. 2023 [citado el 15 de septiembre de 2024]. Salas blancas: qué son, clasificación y características. Disponible en: <https://ingelyt.com/blog/que-es-sala-blanca/>
29. Ingeniería de salas blancas - Consultoría Farmacéutica - Ingelyt [Internet]. [citado el 16 de septiembre de 2024]. Clasificaciones de Salas blancas ISO 14644. Disponible en: <https://ingelyt.com/clasificaciones-salas-blancas-iso-14644/>
30. Clasificación y Tipos de Salas Blancas | Labsom. Labsom | Diseño y construcción de Salas Blancas [Internet]. [citado el 16 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://labsom.es/salas-blancas/clasificacion-de-salas-blancas/>
31. LAKELAND FIRE + SAFETY [Internet]. [citado el 16 de septiembre de 2024]. Fuentes de contaminación de las salas blancas. Disponible en: <https://www.lakeland.com/es-la/fuentes-de-contaminación-de-la-sala-limpia/>
32. Egea Miranda P RGV, Ruiz Garbajosa P RMM. Control microbiológico ambiental de salas blancas (células humanas, productos farmacéuticos, reproducción asistida). 2021. 74. [Internet]. Procedimientos en Microbiología Clínica. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Disponible en: <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimiento74.pdf>
33. Como evitar la contaminacion cruzada en la industria farmaceutica. - Dibosch [Internet]. el 14 de diciembre de 2022 [citado el 30 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://dibosch.com/es/como-evitar-la-contaminacion-cruzada-en-la-industria-farmaceutica/>
34. Cerra H, Fernández MC, Horak C, Lagomarsino M, Torno G, Zarankin E. MANUAL DE MICROBIOLOGÍA APLICADA A LAS INDUSTRIAS FARMACÉUTICA, COSMÉTICA Y DE PRODUCTOS MÉDICOS [Internet]. Disponible en: <https://www.aam.org.ar/descarga-archivos/manual-microbiologia-aplicada.pdf>
35. Industria Nacional de Microbiología S.A.S. Agar Tripticasa de Soya [Internet]. [citado el 16 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.indemicsas.com/INSERTOS/FICHA_AGAR_TRIPTICASA_DE_SOYA.pdf
36. Britania. Laboratorio Britania [Internet]. [citado el 16 de septiembre de 2024]. Sabouraud Glucosado Agar. Disponible en: https://www.britanialab.com/productos/producto/2/medios_de_cultivo_deshidratados/-/361/sabouraud_glucosado_agar
37. Medical Nutrición [Internet]. [citado el 18 de agosto de 2024]. Medical Nutrición. Disponible en: <https://www.medicalnutricion.com/nosotros/>

38. Software ISO [Internet]. [citado el 18 de agosto de 2024]. ISO 9001 - Norma ISO 9001 para Sistemas de Gestión de Calidad. Disponible en: <https://www.isotools.us/normas/calidad/iso-9001/>
39. Ortega MTM. Nutrición Parenteral: Prevención de complicaciones metabólicas, orgánicas y relacionadas a las mezclas de nutrición parenteral. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, Instituto Mexicano del Seguro Social; 2018. [Internet]. Disponible en: <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/556GER.pdf>
40. Sandle T. Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control. Woodhead Publishing; 2015. 318 p.
41. Tršan M, Seme K, Srčić S. The environmental monitoring in hospital pharmacy cleanroom and microbiota catalogue preparation. Saudi Pharm J. el 1 de mayo de 2019;27(4):455–62. doi:10.1016/j.jsps.2019.01.007
42. Auquilla Quito MA, García Monrroy DK. Evaluación del estado microbiológico de la central de mezclas del hospital Vicente Corral Moscoso de la ciudad de Cuenca [Internet]. [Ecuador]: Universidad de Cuenca; 2020 [citado el 19 de abril de 2026]. Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/34109>
43. Cárdenas Ramírez EV. Control microbiológico de superficie en la producción de medicamentos [Tesis] [Internet]. [Lima - Perú]: Universidad Alas Peruanas; 2016 [citado el 19 de enero de 2026]. Disponible en: <https://repositorio.uap.edu.pe/xmlui/handle/20.500.12990/5286>
44. Charry N, Gómez SL. Limits determination of microbial contamination present on surfaces from a pharmaceutical microbiology district reference laboratory. J Pharm Pharmacogn Res. el 1 de enero de 2016;4(1):115–21. doi:10.56499/jppres16.108_4.3.115

ANEXOS


Anexo 1

Matriz de Definición y Operacionalización de Variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicadores	Valoración	Escala de Medición	Ítem del Instrumento
V1: Validación del proceso de limpieza	Todo acto que evidencian que los procesos conllevan a los resultados esperados.	<ul style="list-style-type: none"> Se solicitará autorización para realizar la validación. Se solicitará y se revisarán los instructivos de limpieza. Se solicitará la ficha de rotación de desinfectantes. Se inspeccionará la limpieza llevada a cabo. Se inspeccionará el control microbiológico realizado en el área blanca. Se solicitará y se revisará los reportes de control microbiológico. Se revisará los reportes de calificación de áreas realizado al área blanca. Se recolectará toda esta información necesaria para el armado de la validación. 	<ul style="list-style-type: none"> Estado reposo Estado dinámico 	CONFORME	De intervalo	No aplica
V2: Control microbiológico	Ensayos que se realizan en un producto o ambiente con el fin de detectar, identificar y cuantificar microorganismos.	<ul style="list-style-type: none"> Se realizarán muestras de aire utilizando un muestreador de aire volumétrico en puntos representativos del área. Las muestras de aire serán analizadas para determinar la cantidad de partículas usando un contador de partículas y los microorganismos con placas de contacto. Los resultados obtenidos se compararán con los límites de la Norma ISO 14644 y la USP 43 capítulo 797. 	<ul style="list-style-type: none"> Por conteo de partículas no viables. Por placas de contacto RODAC Por volumen de aire. Por placas de contacto por impresión de manos. Ensayo de esterilidad 	<p>µm</p> <p>UFC/placa</p> <p>UFC/m³</p> <p>UFC</p> <p>Estéril</p>	De intervalo	No aplica

Anexo 2

Instructivo de Limpieza y Desinfección del Área Blanca

	INSTRUCTIVO DE LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN	INS-PDC-003
		VERSIÓN: 01
		PÁGINA 1 de 2

Vigente desde 02/01/2024

|

ALCANCE


La técnica de limpieza y desinfección de pisos se debe efectuar en el piso de las diferentes zonas de los puntos operativos: Área Blanca, Área Gris (acondicionado, lavado de insumos y materiales), Área negra y Cabina de Flujo laminar.

AREA BLANCA: Realizado por el personal de limpieza.

1. Para la limpieza del área limpia el piso no se barre a fin de no levantar polvo que dañaría los filtros y pre-filtros de la cabina, se utilizará felpas u otro material (napa) que elimine la menor cantidad de partículas, no deberá usarse escoba.
2. El suelo se limpiará diariamente con napa estéril, de uso exclusivo para la Unidad, usando soluciones desinfectantes para zonas limpias primero se utilizará agua destilada estéril para retirar las impurezas, luego con alcohol de 70º para desinfectar o con soluciones de amonio cuaternario / hipoclorito de sodio según rotación del desinfectante que le toque de acuerdo al registro.
3. Techo, paredes, puertas, manijas y cristales se lavarán semanalmente con soluciones desinfectantes para zonas limpias primero se utilizará agua destilada estéril para retirar las impurezas, luego con alcohol de 70º para desinfectar o con soluciones de amonio cuaternario / hipoclorito de sodio según rotación del desinfectante que le toque de acuerdo al registro.
4. La limpieza se realizará 30 minutos antes iniciar la jornada para sanitizar y habilitar el área y al finalizar el horario de trabajo, bajo ningún concepto las áreas limpias postergaran su limpieza al día siguiente
5. El suelo deberá quedar bien seco, utilizando la técnica de adentro hacia afuera.
6. En esta zona el personal de limpieza deberá vestirse con ropa limpia (chaqueta y pantalón), bata descartable estéril, guantes, gorro, botas y mascarilla.
7. Los contenedores para la eliminación de desechos deberán estar vacíos al iniciar la labor del día.
8. La puerta del recinto se abrirá hacia la zona de trabajo y permanecerá siempre cerrada para evitar corrientes de aire y mantener la asepsia.

Anexo 3

Instructivo de Limpieza y Desinfección de la Cabina de Flujo Laminar Horizontal

	INSTRUCTIVO DE LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN	INS-PDC-003
		VERSIÓN: 01
		PÁGINA 2 de 2

Vigente desde 02/01/2024

PROTOCOLO DE LIMPIEZA DE LA CABINA: Realizado por Asistente de producción.

1. Para todas las operaciones de limpieza el personal encargado vestirá con bata estéril, guantes estériles, gorro, botas y mascarilla.
2. La cabina debe limpiarse una vez al día con un con agua destilada estéril y luego con alcohol de 70° y/o alcohol isopropílico.
3. Se retirara todos los materiales utilizados en la zona de trabajo.
4. Al terminar la preparación el flujo laminar deberá circular por lo menos 10 minutos antes de empezar la limpieza.
5. Durante el procedimiento de limpieza de la cabina se apagará el flujo de aire en la cabina de flujo laminar horizontal.
6. Limpiar con una gasa embebida en agua para retirar los residuos de la superficie de la cabina incluyendo la cara anterior y posterior de la bandeja de trabajo.
7. Proceder a limpiar con agua destilada estéril con movimientos uniformes en la superficie de trabajo de atrás hacia adelante.
8. Enjuagar con agua destilada y luego con alcohol de 70°y/o alcohol isopropílico.
9. Pasar con un paño embebido en alcohol de 70° todas las superficies siguiendo el mismo procedimiento de lavado.
10. Por último limpiar con alcohol las lunas, nunca con jabón.
11. Se utilizarán tejidos estériles de un solo uso, que no desprendan partículas ni fibras.
12. Permitir que el aire que circula dentro de la cabina seque las superficies.
13. Luego de 5 minutos apagar.


La limpieza y desinfección se realizarán en los siguientes casos:

- Una vez finalizado el trabajo.
- Antes de realizar el test de control mecánico y biológico en la zona de trabajo.

I

Anexo 4

Registro de Rotación de Desinfectantes para Control de Limpieza del área blanca

	CONTROL DE LIMPIEZA SEMANAL DE LA CENTRAL DE PRODUCCIÓN	FOR - PDC - 014
		VERSIÓN: 02
		PÁGINA 1 DE 1

MES: OCTUBRE

AÑO: 2025

SEMANA	HORA	DESINFECTANTE	REALIZADO	VERIFICADO	OBSERVACIONES
PRIMERA 04/10	5:30pm	AMONIO CUATERNARIO 0.4%	<i>[Signature]</i> Martina Chavez	MEDICAL NUTRICIÓN S.A.C. JOSUE SALAZAR QUISPE QUIMICO FARMACEUTICO COPP 22343	GRUPO 2
SEGUNDA 11/10	4:40pm	HIPOCLORITO DE SODIO (LEJIA) 0.2%	<i>[Signature]</i> Erika Fuentes	MEDICAL NUTRICIÓN S.A.C. JOSUE SALAZAR QUISPE QUIMICO FARMACEUTICO COPP 22343	GRUPO 1
TERCERA 18/10	5:00pm	ALCOHOL 70%	<i>[Signature]</i> Martina Pérez	MEDICAL NUTRICIÓN S.A.C. JOSUE SALAZAR QUISPE QUIMICO FARMACEUTICO COPP 22343	GRUPO 2
CUARTA 25/10	5:00pm	AMONIO CUATERNARIO 0.4%	<i>[Signature]</i> Betsabé Del Río	MEDICAL NUTRICIÓN S.A.C. JOSUE SALAZAR QUISPE QUIMICO FARMACEUTICO COPP 22343	GRUPO 1
QUINTA 31/10	6:00pm	HIPOCLORITO DE SODIO (LEJIA) 0.2%	<i>[Signature]</i> Martina Chavez	MEDICAL NUTRICIÓN S.A.C. JOSUE SALAZAR QUISPE QUIMICO FARMACEUTICO COPP 22343	GRUPO 2

*** Grupo 1 :**
 - Area Blanca: Denis y Efrain
 - Area Gris: Lily
 - Area de negra: Betsabé

*** Grupo 2 :**
 - Area Blanca: Marino y Erika
 - Area Gris: Rosa
 - Area de negra: Martina

ROTACION DE DESINFECTANTES
 1° AMONIO CUATERNARIO 0.4%
 2° LEJIA 0.2%
 3° ALCOHOL 70%

Anexo 5

Registro de Temperaturas y Presiones diferenciales

Medical Nutrición		REGISTRO DE TEMPERATURA Y PRESION DEL AREA BLANCA							FOR-PDC-012	
									VERSIÓN: 02	
									PÁGINA 1 de 1	
LUGAR	FECHA	HORA	TEMPERATURA	HUMEDAD	PRESIÓN DIFERENCIAL				VIB	OBSERVACIONES
					VALIDACION / ESCLUSA 2	ESCLUSA 2 / LAVADO	ESCLUSA 2 / ESCLUSA 1	ESCLUSA 1 / AREA BLANCA		
AREA BLANCA	01/10/25	9:00 a. m.	18.2°C	56%	0.08	0.9	0.5	0.10	BG	
		4:00 p. m.	18.°C	60%	0.08	0.9	0.5	0.10	BG	
	02/10/25	9:00 a. m.	18.°C	55%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
		4:00 p. m.	18.3°C	58%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
	03/10/25	9:00 a. m.	19.°C	58%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
		4:00 p. m.	19.°C	60%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
	04/10/25	9:00 a. m.	18.°C	56%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
		4:00 p. m.	18.°C	56%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
	06/10/25	9:00 a. m.	19.°C	55%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
		4:00 p. m.	18.2°C	60%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
	07/10/25	9:00 a. m.	18.°C	62%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
		4:00 p. m.	18.°C	58%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
	09/10/25	9:00 a. m.	19.°C	58%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
		4:00 p. m.	19.°C	56%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
	10/10/25	9:00 a. m.	18.5°C	57%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
		4:00 p. m.	19.°C	58%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
	11/10/25	9:00 a. m.	18.°C	58%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
		4:00 p. m.	18.°C	60%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
	13/10/25	9:00 a. m.	18.°C	56%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
		4:00 p. m.	18.2°C	58%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
	14/10/25	9:00 a. m.	18.2°C	58%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
		4:00 p. m.	18.6°C	56%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
	15/10/25	9:00 a. m.	19.°C	55%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
		4:00 p. m.	18.6°C	60%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
	16/10/25	9:00 a. m.	18.°C	64%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
		4:00 p. m.	18.6°C	60%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
	17/10/25	9:00 a. m.	18.2°C	58%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
		4:00 p. m.	18.4°C	57%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
	18/10/25	9:00 a. m.	19.°C	59%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
		4:00 p. m.	19.°C	58%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
	20/10/25	9:00 a. m.	18.2°C	60%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
		4:00 p. m.	19.1°C	56%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
	21/10/25	9:00 a. m.	19.°C	55%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
		4:00 p. m.	19.°C	58%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
	22/10/25	9:00 a. m.	18.2°C	55%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
		4:00 p. m.	18.°C	56%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
	23/10/25	9:00 a. m.	18.8°C	58%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
		4:00 p. m.	19.°C	58%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
	24/10/25	9:00 a. m.	18.°C	60%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
		4:00 p. m.	18.°C	58%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
	25/10/25	9:00 a. m.	20.°C	62%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
		4:00 p. m.	18.8°C	56%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
	27/10/25	9:00 a. m.	19.°C	58%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
		4:00 p. m.	19.°C	56%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
	28/10/25	9:00 a. m.	20°C	58%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
		4:00 p. m.	19.°C	58%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
	29/10/25	9:00 a. m.	18.°C	56%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
		4:00 p. m.	19.2°C	58%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG	
30/10/25	9:00 a. m.	19.°C	62%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG		
	4:00 p. m.	18.6°C	58%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG		
31/10/25	9:00 a. m.	19.°C	55%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG		
	4:00 p. m.	19.°C	58%	0.09	0.9	0.5	0.10	BG		
		9:00 a. m.								
		4:00 p. m.								
		9:00 a. m.								
		4:00 p. m.								
Rangos:		Temperatura	< 20 °C	H.R.: < 65	Presión diferencial	> 0.02 C.A.				

NOTA: En caso de que los valores estén fuera de los rangos, realizar el plan de contingencia.
 Plan de contingencia: D.T. Juan de Dios Godoy Cel:994337448 - Q.F. Josué Salazar Quipe Cel: 960296588

Anexo 6

Control de Limpieza Diaria

		CONTROL DE LIMPIEZA DIARIA DE LA CENTRAL DE PRODUCCIÓN							FOR - PDC- 015		
									VERSIÓN: 02		
									PÁGINA 1 DE 1		
MES: <u>OCTUBRE</u>									AÑO: <u>2025</u>		
FECHA	HORA	BLANCA			ÁREAS GRIS			NEGRA		REALIZADO	VERIFICADO
		PREPARACION	ESCLUSA 1	ESCLUSA 2	ACONDICIONADO	LAVADO DE MATERIALES E INSTRUMENTOS	ESCLUSA 3	VALIDACION	VESTIDORES		
01/10/25	8:30 a.m.	✓	✓	✓						BG	JS
01/10/25	4:00 p.m.	✓	✓	✓						BG	JS
02/10/25	8:30 a.m.	✓	✓	✓						BG	JS
02/10/25	4:00 p.m.	✓	✓	✓						BG	JS
03/10/25	8:30 a.m.	✓	✓	✓						BG	JS
03/10/25	4:00 p.m.	✓	✓	✓						BG	JS
04/10/25	8:30 a.m.	✓	✓	✓						BG	JS
04/10/25	4:00 p.m.	✓	✓	✓						BG	JS
06/10/25	8:30 a.m.	✓	✓	✓						BG	JS
06/10/25	4:00 p.m.	✓	✓	✓						BG	JS
07/10/25	8:30 a.m.	✓	✓	✓						BG	JS
07/10/25	4:00 p.m.	✓	✓	✓						BG	JS
09/10/25	8:30 a.m.	✓	✓	✓						BG	JS
09/10/25	4:00 p.m.	✓	✓	✓						BG	JS
10/10/25	8:30 a.m.	✓	✓	✓						BG	JS
10/10/25	4:00 p.m.	✓	✓	✓						BG	JS
11/10/25	8:30 a.m.	✓	✓	✓						BG	JS
11/10/25	4:00 p.m.	✓	✓	✓						BG	JS
13/10/25	8:30 a.m.	✓	✓	✓						BG	JS
13/10/25	4:00 p.m.	✓	✓	✓						BG	JS
14/10/25	8:30 a.m.	✓	✓	✓						BG	JS
14/10/25	4:00 p.m.	✓	✓	✓						BG	JS
15/10/25	8:30 a.m.	✓	✓	✓						BG	JS
15/10/25	4:00 p.m.	✓	✓	✓						BG	JS
16/10/25	8:30 a.m.	✓	✓	✓						BG	JS
16/10/25	4:00 p.m.	✓	✓	✓						BG	JS
17/10/25	8:30 a.m.	✓	✓	✓						BG	JS
17/10/25	4:00 p.m.	✓	✓	✓						BG	JS
18/10/25	8:30 a.m.	✓	✓	✓						BG	JS
18/10/25	4:00 p.m.	✓	✓	✓						BG	JS
20/10/25	8:30 a.m.	✓	✓	✓						BG	JS
20/10/25	4:00 p.m.	✓	✓	✓						BG	JS
21/10/25	8:30 a.m.	✓	✓	✓						BG	JS
21/10/25	4:00 p.m.	✓	✓	✓						BG	JS
22/10/25	8:30 a.m.	✓	✓	✓						BG	JS
22/10/25	4:00 p.m.	✓	✓	✓						BG	JS
23/10/25	8:30 a.m.	✓	✓	✓						BG	JS
23/10/25	4:00 p.m.	✓	✓	✓						BG	JS
24/10/25	8:30 a.m.	✓	✓	✓						BG	JS
24/10/25	4:00 p.m.	✓	✓	✓						BG	JS
25/10/25	8:30 a.m.	✓	✓	✓						BG	JS
25/10/25	4:00 p.m.	✓	✓	✓						BG	JS
27/10/25	8:30 a.m.	✓	✓	✓						BG	JS
27/10/25	4:00 p.m.	✓	✓	✓						BG	JS
28/10/25	8:30 a.m.	✓	✓	✓						BG	JS
28/10/25	4:00 p.m.	✓	✓	✓						BG	JS
29/10/25	8:30 a.m.	✓	✓	✓						BG	JS
29/10/25	4:00 p.m.	✓	✓	✓						BG	JS
30/10/25	8:30 a.m.	✓	✓	✓						BG	JS
30/10/25	4:00 p.m.	✓	✓	✓						BG	JS
31/10/25	8:30 a.m.	✓	✓	✓						BG	JS
31/10/25	4:00 p.m.	✓	✓	✓						BG	JS
	8:30 a.m.										
	4:00 p.m.										
	8:30 a.m.										
	4:00 p.m.										
	8:30 a.m.										
	4:00 p.m.										
	8:30 a.m.										
	4:00 p.m.										
	8:30 a.m.										
	4:00 p.m.										

Anexo 7
Limpieza de la Cabina de flujo laminar horizontal



Anexo 8
Limpieza del área blanca



Anexo 9

Ensayo de placa de contacto Rodac realizado al punto de muestreo (centro de la mesa) en estado reposo



Anexo 10

Ensayo de volumen de aire realizado al punto de muestreo (centro de la cabina de flujo laminar horizontal) en estado reposo



Anexo 11

Ensayo de volumen de aire realizado a la cabina de flujo laminar horizontal en estado dinámico



Anexo 12

Ensayo de volumen de aire realizado a la mesa en estado dinámico



Anexo 13

Ensayo de placas de contacto Rodac realizado a la mesa en estado dinámico



Anexo 14

Ensayo de placas de contacto Rodac por impresión de manos realizado (mano derecha del asistente de producción) en estado dinámico



Anexo 15

Ensayo de placas de contacto Rodac por impresión de manos realizado en (mano izquierda del asistente de producción) en estado dinámico



Anexo 16

Ensayo de esterilidad realizado a una solución de nutrición parenteral 2:1
(carbohidrato + proteína)

HYPATIA 298. QUISPE GUERRERO
85g

Freka Mix Bag
Formulado por: DR. CHICO GUERRERO

med. Lípidos 2%		m/h por 24 horas	42.1
		m/h por 24 horas	0.0

Medical Nutrición

FORMULA DE FORMULACION PARA MEDICACION NUTRITIVA NPT298

Nombre del Paciente: QUISPE GUERRERO
Procedencia: PRUEBA DE ESTERILIDAD HYPATIA
Demanda solución: 1037.2 Via de administración: central
Fecha elaboración: 7/01/2025 Fecha caducidad refrigerado: 11/01/2025
Fecha de vencimiento una vez abierto: Usar filtro: 0.2 micras

Componente	Concentración	Unidad	Volumen
Glucosa 33.3% (Glucose)	7.2	g	21.8
Aminoácidos (aminoven infant 10%)	2.9	g	29.4
Electrolitos FRESNIUS	1350	mg	13.5
Fosfato de potasio KABASIO	0.7	mEq	1.4
Cloruro de sodio 20%	1.7	mEq	3.4
Acetato de sodio 27.22%	0.8	mEq	0.4
Cloruro de potasio 20%	1.3	mEq	0.1
Sulfato de magnesio 10%	0.3	mEq	0.2
Glucosaminoglicoproteína (GMP) 10%	0.49	mL	0.49
Sulfato de zinc	0.0	mcg	0.0
Glucosaminoglicoproteína (GMP) 10%	0.4	mmol	1.8
Multivitámico	3.0	mL	3.0
VOLUMEN TOTAL	72	mL	72
VOLUMEN PARCIAL	567	mL	567
Lípidos	0.0	mL	0.0

Formulado por: DR. CHICO GUERRERO

MEDICAL NUTRICION S.A.C.
JOSUE SALAZAR QUISPE
QUIMICO FARMACEUTICO
CIP 10345

Anexo 17
Carta de Solicitud

CARTA DE SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Estimada señora Cecilia M. Rivera Valdivia, Representante Legal de Medical Nutrición SAC, ante todo un cordial saludo.

Me dirijo a usted respetuosamente en mi condición de Técnico Asistente de Producción de Medical Nutrición SAC, el presente es para solicitarle que me facilite poder recolectar datos de la empresa la cual me es esencial e importante para el armado y desarrollo de mi tesis que lleva por título **VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LIMPIEZA EN EL ÁREA BLANCA DE UNA CENTRAL DE PREPARADOS PARENTERALES, LIMA – PERÚ 2025**, con la finalidad de la obtención del título profesional de Químico Farmacéutico.

A continuación, los datos requeridos son: Instructivo de limpieza del área blanca, instructivo de limpieza de la cabina de flujo laminar, registro de rotación de desinfectantes, reporte de los ensayos microbiológicos realizados al área blanca, reporte del ensayo de conteo de partículas no viables y poder tomar fotos a los ensayos y limpieza realizada al área blanca.

Le aseguro la mayor discreción de mi parte con los datos proporcionados.

Sin más a que ser referencia, quedo a la espera de recibir pronta su autorización de su parte.

Muchas gracias!!!

Lima, 6 de octubre de 2025



Nombre: Denis Noel Godoy Alcarraz
DNI: 75443082
Cel: 929579986
Email: denis.godoy.20@unsch.edu.pe

Anexo 18

Carta de Autorización

CARTA DE AUTORIZACIÓN

Lima, 9 de octubre del 2025

Estimado, Denis Noel Godoy Alcarraz

Por medio de la presente, reciba un cordial saludo.

En atención a su solicitud, le informo que **se acepta su petición** y se le **autoriza la recolección de los datos necesarios de la empresa**, los cuales serán utilizados para el desarrollo de su tesis, en el marco de los fines académicos correspondientes.

La autorización comprende el acceso a la información previamente indicada en su carta de solicitud, bajo el compromiso de que los datos obtenidos serán manejados con responsabilidad, confidencialidad y utilizados exclusivamente para la elaboración de su trabajo de investigación.

Sin otro particular, le deseamos éxitos en el desarrollo de su tesis.

Atentamente,

MEDICAL NUTRICIÓN S.A.C.

Cecilia Milagros Rivera Valdivia
GERENTE GENERAL

Anexo 19

Ficha técnica de recolección de datos

FICHA TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Ficha N°1:

Zonas o puntos muestreados	Clase de salas blancas	Tipo de muestreo	Especificaciones	Recuento total de microorganismos aerobios	Recuento total de hongos filamentosos y levaduras	Conclusiones

Ficha N°2:

Ensayo	Especificación	Resultado

Ficha N°3:

Sala	Clasificación (grado)	Superficie (m ²)	Puntos de muestreo	Estado: en reposo			
				Resultados obtenidos			
				Partículas ≧ 0,5 µm	Partículas ≧ 5 µm	Conformidad	
						Cumple	No cumple

Ficha N°4:

ENSAYOS	RESULTADO
RESULTADO FINAL	

Anexo 20

Matriz de Consistencia

Título: Validación del proceso de limpieza en el área blanca de una central de preparados parenterales por ensayos de control microbiológico, Lima – Perú 2025

Autor: Denis Noel Godoy Alcarraz

Formulación del problema	Objetivos	Hipótesis	VARIABLES	Metodología
<p>Problema General</p> <p>¿En qué medida el actual protocolo de limpieza del área blanca en la central de preparados parenterales garantiza el cumplimiento de los estándares de control microbiológico y niveles de acción exigidos por el capítulo <797> de la USP 43 para asegurar la esterilidad de las mezclas?</p>	<p>Objetivo General</p> <p>Realizar una validación del proceso de limpieza en el área blanca de una central de preparados parenterales que cumpla con los estándares dados por la USP capítulo <797> mediante ensayos de control microbiológico de ambientes y superficies.</p>	<p>Hipótesis General</p> <p>El proceso de limpieza que se lleva a cabo en el área blanca de la central de preparados parenterales cumple con los ensayos de control microbiológico de ambientes y superficies bajo los estándares dados por la USP Capítulo 797.</p>	<p>1. Validación del proceso de limpieza</p> <p>Indicador:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En reposo - En estado dinámico 	<p>Tipo de investigación</p> <p>Básico descriptivo transversal</p> <p>Muestra o puntos</p> <p>Cabina de Flujo Laminar Horizontal, mesa de trabajo, personal operario y solución de nutrición parenteral 2:1 (carbohidrato + proteína).</p>
<p>Problemas Específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Los ensayos de control microbiológico en estado reposo para aires y superficies realizados en el área blanca de la central de preparados parenterales, cumplirán con las especificaciones de la validación del proceso de limpieza? • ¿Los ensayos de control microbiológico en estado dinámico para aires, superficies y personal realizados en el área blanca de la central de preparados parenterales, cumplirán con las especificaciones de la validación del proceso de limpieza? • ¿El ensayo de conteo de partículas no viables realizado en el área blanca de la central de preparados parenterales, cumplirán con las especificaciones de la validación del proceso de limpieza? 	<p>Objetivos Específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Realizar los ensayos microbiológicos de ambientes y superficies AT REST (en reposo) en el área blanca de la central de preparados parenterales. • Realizar los ensayos microbiológicos de ambientes y superficies AT WORK (durante el trabajo) en el área blanca de la central de preparados parenterales. • Realizar el ensayo de conteo de partículas no viables en el área blanca de la central y en la cabina de flujo laminar de preparados parenterales. • Analizar los resultados de los ensayos microbiológicos y emitir el resultado de la validación del proceso. 	<p>Hipótesis Específica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los ensayos microbiológicos de ambientes y superficies AT REST (en reposo) realizados en el área blanca, cumplen con los estándares dados por las USP capítulo 797. • Los ensayos microbiológicos de ambientes y superficies AT WORK (durante el trabajo) realizados en el área blanca, cumplen con los estándares dados por las USP capítulo 797. • El ensayo de conteo de partículas no viables realizado en el área blanca y en la cabina, cumplen con los criterios establecidos por la USP Cap.797. • Los resultados de los ensayos microbiológico en ambientes y superficies muestran conformidad en los criterios establecidos por la USP Capítulo 797. 	<p>2. Control microbiológico</p> <p>Indicador:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Conteo de partículas no viables - Placas de contacto RODAC - Volumen de aire - Placas RODAC por impresión de manos - Ensayos de esterilidad 	<p>Métodos instrumentales</p> <p>Recopilación de datos obtenidos por parte de la central de preparados parenterales.</p> <p>Procedimiento para la recolección de datos</p> <p>Se detallan en el contenido del presente trabajo.</p> <p>Análisis de datos</p> <p>A través de reportes de resultados obtenidos por documentación y su interpretación.</p>

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

RESOLUCIÓN DECANAL N° 346-2026-UNSCH-FCSA-D

BACHILLER:

DENIS NOEL GODOY ALCARRAZ

En la ciudad de Ayacucho, siendo las nueve de la mañana del día quince del mes de junio del año dos mil veintiséis, se reunieron en el aula J-201 los docentes miembros del jurado evaluador, para el acto de sustentación de trabajo de tesis titulado: **Validación del proceso de limpieza en el área blanca de una central de preparados parenterales, Lima - Perú 2025** presentando por el bachiller **DENIS NOEL GODOY ALCARRAZ** para optar el título profesional de Químico Farmacéutico.

Los miembros del jurado de sustentación conformado por:

Presidente : Prof. Juan Clímaco Paniagua Segovia (Delegado por el Decano)
Miembros : Prof. Juan Clímaco Paniagua Segovia
: Prof. Daniel Santiago Chávez
4to jurado : Prof. Liselly Elvira Chauca Retamozo
Asesor : Prof. Maricela López Sierralta
Secretario Docente : Prof. Mónica Gómez Quispe

Con el quorum de reglamento se dio inicio la sustentación de tesis, el presidente de la comisión pide al secretario docente dar lectura a los documentos presentados por el recurrente, resolución decanal y algunas indicaciones a la sustentante.

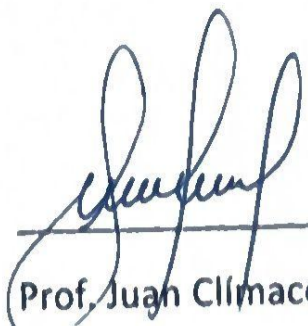
Acto seguido inicia la exposición el Bachiller: DENIS NOEL GODOY ALCARRAZ, una vez finalizado, el presidente de la comisión solicita a los miembros del jurado evaluador realizar sus respectivas preguntas, seguidamente se da pase al asesor de tesis, para que pueda aclarar algunas preguntas, interrogantes.

El presidente invita al sustentante abandonar el auditorium para que pueda proceder con la calificación.

RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN FINAL

JURADOS	TEXTO	EXPOSICIÓN	PREGUNTAS	P. FINAL
Prof. Juan C. Paniagua Segovia	18	18	18	18
Prof. Daniel Santiago Chávez	17	17	17	17
Prof. Liselly E. Chauca Retamozo	18	18	18	18
PROMEDIO FINAL				18


De la evaluación realizada por los miembros del jurado calificador, llegaron al siguiente resultado: Aprobar al Bachiller DENIS NOEL GODOY ALCARRAZ; quien obtuvo la nota final de dieciocho (18) para la cual los miembros del jurado evaluador firman al pie del presente, siendo las 11:00 horas de la mañana, se da por concluido el presente acto académico.



Prof. Juan Clímaco Paniagua Segovia
Presidente



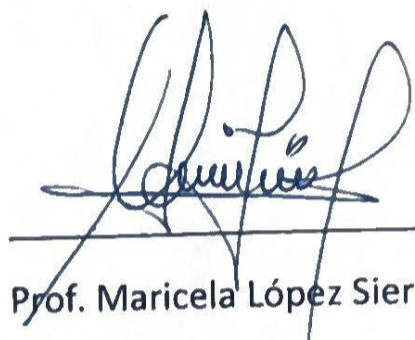
Prof. Juan Clímaco Paniagua Segovia
Miembro



Prof. Daniel Santiago Chávez
Miembro



Prof. Liselly Elvira Chauca Retamozo
Miembro



Prof. Maricela López Sierralta
Asesor



Prof. Mónica Gomez Quispe
Secretaria Docente



UNSH

**FACULTAD DE
CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA PROFESIONAL DE
FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

El Instructor en Segunda Instancia, en virtud de la RCU N° 039 – 2021 – UNCH – CU, y en calidad de Director de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, emite la presente

CONSTANCIA

DE ORIGINALIDAD DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

A Denis Noel GODOY ALCARRAZ, Bachiller de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud, en mérito a que la tesis titulada: Validación del proceso de limpieza en el área blanca de una central de preparados parenterales, Lima – Perú 2025; ha alcanzado un índice de similitud de 3 % (tres por ciento); cumpliendo satisfactoriamente lo establecido en el Art. 13 del Reglamento de Originalidad de Trabajos de Investigación de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga mediante el uso del SOFTWARE TURNITIN.

En tal sentido, se emite la presente constancia en señal de conformidad.

Ayacucho, 05 de mayo de 2026

Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

Dr. Enrique Javier Aguilar Felices
Director

Firmado
digitalmente por
Enrique Javier
Aguilar Felices

Fecha:
2026.05.05
09:18:43 -05'00'

CONTANCIA N° 005 - 2026

Validación del proceso de limpieza en el área blanca de una central de preparados parenterales, Lima – Perú 2025

por Denis Noel GODOY ALCARRAZ

Fecha de entrega: 05-may-2026 09:08a. m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 2952470156

Nombre del archivo: Borrador_de_Tesis.pdf (3.56M)

Total de palabras: 14146

Total de caracteres: 75949

Validación del proceso de limpieza en el área blanca de una central de preparados parenterales, Lima – Perú 2025

INFORME DE ORIGINALIDAD

3%

INDICE DE SIMILITUD

4%

FUENTES DE INTERNET

0%

PUBLICACIONES

1%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

repositorio.uwiener.edu.pe

Fuente de Internet

1%

2

Submitted to Universidad Nacional de San
Cristóbal de Huamanga

Trabajo del estudiante

1%

3

bibliotecadigital.udea.edu.co

Fuente de Internet

1%

4

repositorio.unsaac.edu.pe

Fuente de Internet

<1%

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias

< 30 words

Excluir bibliografía

Activo