

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

Detección y Minimización de la contaminación
Microbiológica en las formas farmacéuticas
no estériles.

45

T E S I S
Q U E P A R A O B T E N E R
E L T I T U L O D E :
Q U I M I C O F A R M A C E U T I C O B I O L O G O
P R E S E N T A N
A N T O N I O B U E N R O S T R O E S C O B E D O
J O S E F I N A L O R T I A H E R N A N D E Z
L U Z M A R C E L A M A R H X R O J A N O



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

LAB. TOSI
NO. 1974
FECHA 1974
PROC. M-42
• _____



QUÍMICA

JURADO

PRESIDENTE: Prof. Ramón Ulacia Esteve
VOCAL: Profa. Ethelvina Medrano de Jaimes
SECRETARIO: Prof. Mario Miranda Castro
1er SUPLENTE: Prof. Francisco Migueles Prieto
2o SUPLENTE: Prof. Andrés Zúñiga Padilla

Lugar donde se desarrolló el tema:

Laboratorios Upjohn, S.A. DE C.V.

México, D.F.

SUSTENTANTES: Antonio Buenrostro Escobedo
Josefina Lortia Hernández
Marcela Marx Rojano

DIRECTOR DEL TEMA:

QFB Mario Miranda Castro

Con mucho cariño para mis queridos papás, por
todos sus sacrificios y su paciencia.

A mis queridos hermanos:

Guillermo

Mike

Fausto

A mi adorada Abuelita

A mi papá Tony

A mi querida Marcelita

Con mucho cariño para la Familia Acuña.

Con cariño y respeto a todos mis maestros.

RECONOCIMIENTO

El presente trabajo fue realizado en el Laboratorio Upjohn,
bajo la dirección del Prof. Q.F.B. Mario Miranda Castro,
a quienes les agradecemos profundamente.

A TODOS MIS CAMARADAS:

Avila

Alfonso

Apáez

Aude

Barajas

Chato

Chanito boy

Cautin

Eric

Fando

Guillermo Brunet

Heberto

Lalito

La China

La Comadre

Lety

Luis Méndez

Maru

Nacho

Paco Moreno

Paco Curieche

Paty Ratita

Papo

Pichojé

Rich Sierra

A MI QUERIDA

TIJUANA, B. C.

INDICE

	<u>Página</u>
INTRODUCCION	1
GENERALIDADES	10
METODOS PARA LA DETECCION DE LA CONTAMINACION	13
TRABAJO EXPERIMENTAL	35
COMENTARIOS	37
CONCLUSIONES	40
BIBLIOGRAFIA	43

INTRODUCCION

Durante los últimos diez años se ha dado mayor importancia a la minimización de la contaminación microbiana en la elaboración de productos farmacéuticos no estériles, para lo cual se han revisado los principales factores que intervienen en la producción de materias primas y formas farmacéuticas; tales como maquinaria, equipo, procesos, medio ambiente y personal.

La información bibliográfica revela la tendencia de evitar la contaminación microbiana debido a diferentes problemas que se han presentado:

1. Presencia de microorganismos indeseables en preparaciones farmacéuticas.

Ayliffe, Barry y Lowbury (16) reportaron una serie de infecciones post-operatorias con Pseudomonas aeruginosa debido al uso de solución salina isotónica contaminada. Esta solución salina fue usada para lavar la superficie ocular durante la intervención quirúrgica del paciente. Investigando la causa se vió que fueron errores, ya sea en la esterilización inadecuada de la solución, el uso de recipientes no estériles o una contaminación posterior a la esterilización.

Ian Phillips (19) habla de infecciones en el tracto respiratorio con Pseudomonas aeruginosa en jalea de Lignocaina. Esta preparación se guardaba en recipientes grande de dosis múltiple, deduciéndose que fue contaminada después de abierta y como se usó en varios pacientes, estos resultaron infectados; este problema se corrigió llenando tubos de dosis única.

Schaffner y Reisig (24) informan infecciones en el tracto respiratorio causado por Pseudomonas cepacia en anestésicos tópicos, la fuente de la infección fue el uso de agua deionizada para diluir el anestésico (0.25% Tetracaina, 5% de Cocaína) en vez de agua destilada estéril. El problema se solucionó utilizando agua destilada estéril en dicha preparación.

Noble y Savin (11, 17) reportaron un brote de Pseudomoniasis en un hospital para enfermedades de la piel. El causante de dicho problema fue una crema con esteroide contaminada. La concentración del preservativo (Clorocresol) estaba en un % tal que en soluciones acuosas (0.1%) si es efectivo para evitar el crecimiento de microorganismos.

Pero como lo señala Saul Tenenbaum (21) los agentes antimicrobia

nos con un coeficiente de partición alto aceite-agua, se concentran en la fase oleosa, encontrándose insuficientes cantidades en la fase acuosa para inhibir el crecimiento microbiano.

Kenneth R. Lenington, en el artículo "Salmonella in Drugs and Dietary Supplements" (12) hace mención de la alta incidencia de Salmonella en animales domésticos, vacas, caballos, gallinas, etc. De aquí que los derivados alimenticios o medicinales de estas especies representan un riesgo al encontrarse contaminadas con Salmonella. De hecho, extractos de Tiroides, Pancreatina, Gelatina, Hígado en polvo, Hígado desecado, se encontraron contaminados con Salmonella de varios Serotipos.

Generalmente es aceptado, que existe algún número mínimo de microorganismos que comprende una dosis infecciosa, esta cantidad mínima, es incierta e impredecible. Además, la salud del individuo, su resistencia al microorganismo y la manera en que el producto vaya a ser usado y otras variables intervienen para que progrese o no una infección a partir de un medicamento contaminado.

Kallings y otros (11, 13) en un estudio de fármacos usados en Suecia, reportaron infecciones oculares causadas por Pseudomonas

como resultado del uso de una crema (antibiótico-esteroide) contaminada. La Pseudomona era resistente a los dos antibióticos que contenía el unguento Neomicina y Amfomicina. También se encontró contaminación en musilagos, crema para manos, talco para niños y polvos para heridas utilizados en hospitales. En un estudio subsecuente los autores correlacionaron el contenido microbiano de los productos con las condiciones de higiene de la planta de producción.

2. Degradación del principio activo.

- a) Pueden ocurrir cambios en el principio activo, desafortunadamente la mayoría de los cambios por medio de la contaminación microbiana resultan en una pérdida del principio activo. (Por ejemplo, la contaminación de una solución de penicilina por microorganismos que producen penicilinasas)(5, 6).
- b) Ciertos microorganismos, a través de un proceso de fermentación, pueden producir gas, que puede resultar en explosiones de botellas en almacenes o farmacias.
- c) Todos conocemos el hecho de que ciertos microorganismos anaeróbicos como los del género Clostridium, Streptococos y

✓

otros, producen cambios desagradables en el olor del pro
ducto (y en algunos casos hacerlo tóxico). Además conoce
mos el hecho de que bajo ciertas condiciones ambientales
apropiadas (humedad, temperatura, pH, sustancias nutrientes)
microorganismos del género Aspergillus o Penicillium, pueden
producir compuestos secundarios tóxicos (aflatoxinas) que son
sustancias carcinogénicas para el hombre.

Igualmente la presencia de microorganismos, especialmente
gram negativos o sus metabolitos, producen alteraciones anor
males de temperatura en el organismo humano.

Obviamente la presencia de los microorganismos indeseables
en los medicamentos pueden ser fatales para las personas que
los utilicen (15, 16, 17, 18, 19). Es decir, ciertos productos
farmacéuticos van destinados a personas debilitadas por alguna
enfermedad, están convalescientes de alguna operación, vícti
mas de quemadura, recién nacidos o de edad avanzada, por
ello si el medicamento se encuentra contaminado con microor
ganismos patógenos, puede dar origen a una infección por
una condición física debilitada o subdesarrollada de sus defen
sas corporales naturales (11).

- d) De igual manera el crecimiento microbiano puede alterar significativamente el sabor del producto, así como en algunos casos su decoloración.

FINALIDADES

1. Contaminación microbiana en materias primas.

Para minimizar el contenido microbiano de los productos farmacéuticos no estériles, tenemos que conocer las condiciones microbiológicas de las materias primas, por este motivo nuestro estudio se enfocó empezando desde materias primas, condiciones del equipo utilizado en el proceso de la elaboración del producto, así como el análisis del producto terminado, además de determinar condiciones favorables para el desarrollo microbiano como lo serían: la humedad, agua de condensado, o una temperatura propicia para el crecimiento.

Sabemos que las materias primas pueden ser de origen natural o sintético. Las de origen sintético, por su forma de obtención, presentan un problema de contaminación microbiana menor que el de sustancias de origen natural, como lo serían los extractos de ciertos tejidos animales, los cuales son ricos en nutrientes. Estos tejidos que a menudo se reciben o provienen de rastros o matanzas

debe suponerse que vienen contaminados (12) por lo tanto la contaminación inicial debe ser eliminada y de este paso en adelante se deben tener controles estrictos para evitar una recontaminación durante el resto del proceso de manufactura.

Tomando en cuenta lo anterior podemos considerar que no todos los proveedores de estas materias primas pueden garantizar la ausencia de microorganismos indeseables ya sea por la falta de técnicas o equipo adecuado o de personal debidamente entrenado en el proceso.

El agua puede ser una de las materias primas que cause más problemas de contaminación microbiana sobre todo si su tiempo de almacenaje se prolonga.

Los sistemas de aire acondicionado a menudo contribuyen como una fuente de contaminación diseminando partículas y en especial esporas microbianas.

2. Contaminación en material de empaque

Otra fuente de contaminación es el material de empaque. Como se trata de productos farmacéuticos no estériles no se utilizan estériles los recipientes, pero si se exige que se le practique algún tipo de proceso de saneamiento y limpieza.

3. Contaminación microbiana ambiental.

Existen muchas áreas en una planta de manufactura farmacéutica que tienen condiciones óptimas para la multiplicación de microorganismos. Por ejemplo, si se hacen granulaciones húmedas con materiales contaminados microbiológicamente y el granulado permanece a temperatura ambiente un fin de semana, sería fácil demostrar que ha habido un crecimiento exuberante de microorganismos. De igual manera en los pasos del secado de una granulación húmeda se utilizarán temperaturas que son óptimas para el crecimiento microbiano. También se debe tomar en cuenta que muchos líquidos almacenados, especialmente preparaciones de vitaminas, pre-mezclas dietéticas, son medios ideales para la multiplicación microbiana.

Otra área que tiene problemas de contaminación microbiana es en la de manufactura de ungentos. Es muy común en dichas áreas almacenar el unguento en lugares fríos mientras se espera el análisis de aprobación o programación de acondicionamiento.

En un caso en Suecia (11, 13) se encontraron tubos de ungentos contaminados con Pseudomonas y unas exámenes bacteriológicos demostraron que este mismo organismo se encontraba en los pasillos, toallas, guantes, zapatos (5) y en las manos del personal que

formaba parte del proceso de manufactura de este unguento, sin embargo, no se encontró Pseudomonas en los diferentes componentes del unguento. De hecho la multiplicación del Pseudomonas fue ayudada porque se acumuló agua de condensado en la superficie del unguento, que por sí solo no podía mantener un crecimiento microbiano (20).

FORMAS FARMACEUTICAS ESTUDIADASSuspensión caolín - pectina

Caolín
Pectina
Bentonita
Metil Celulosa
Agua Purificada

Suspensión caolín - pectina con antibiótico

Caolín
Pectina
Bentonita
Metilcelulosa
Antibiótico
Agua purificada

Polvo Dietético

Caseinato de calcio
Metilcelulosa
Levadura
Vitaminas
Olor y sabor

Comprimidos vitamínicos masticables

Manitol
Vitaminas
Estearato de calcio
Agua purificada

Grageas polivitamínicas

Estearato de calcio
Vitaminas
Gelatina
Gomas sellantes
Agua purificada

Cápsulas de gretina con antibiótico

Lactosa
Talco
Estearato de magnesio
Cápsulas vacías
Antibiótico

Características de Salmonella sp.

Según el Manual de Bergey, ^(1,14) este microorganismo está compuesto por dos grupos de cepas. Una que afecta tanto al hombre como a los animales y el otro grupo que afecta al hombre o a los animales. La importancia del género Salmonella es obvia pues tanto el hombre como los animales están propensos a contraer enfermedades causadas por este microorganismo. En este mismo Manual se define a la Salmonella como bacilos gram negativos, unicelulares y en forma de bastones, no esporulan, con diámetro menor de dos micras, usualmente son móviles, aún cuando también se presentan formas sin motilidad. Son aerobios, heterótrofos, crecen bien en agares de infusión de carne.

Las Salmonelas son agentes etiológicos para determinados estados patológicos, tales como gastroenteritis, fiebre paratifoidea y la fiebre tifoidea clásica. Aún cuando son parásitos principalmente del intestino se han reportado varios casos de infecciones extraintestinales. Su presencia nos indica contaminación con heces fecales, o por medio de portadores sanos del microorganismo. (1, 2, 4, 5, 6, 7).

Características de Pseudomonas aeruginosa

Las Pseudomonas son bacilos gram negativos, unicelulares, no esporulan rectos o ligeramente curvos. Son microorganismos de menos de dos

micras de diámetro, son mótils con flagelos polares, o no mótils (casos raros). Son aeróbicos pero pueden crecer bajo condiciones anaeróbicas. Un gran número de especies producen pigmentos solubles en agua y otros que son fluorescentes, como la piocianina y la floreceína que se difunden en el medio produciendo colonias blanco-difusas.

Ps. aeruginosa, a menudo contamina heridas quirúrgicas, quemaduras, infecciones óticas y en el esputo del paciente bajo tratamiento con antibiótico. Ps.aeruginosa es una causa común en infecciones en el tracto urinario siguiendo la intervención instrumental en la uretra, causa la diarrea epidémica en los niños. La Colagenasa elaborada por Ps. aeruginosa puede causar la pérdida ocular como consecuencia de algún daño traumático sufrido por la córnea. Es un patógeno comunmente encontrado en los hospitales, el cual puede causar infecciones sistemáticas en individuos con resistencia baja. (1, 2, 4, 5, 6, 7, 20)

Características de Escherichia coli

Son microorganismos unicelulares, no fotosintéticos, no esporulan, son bacilos gram negativos con diámetro menor de dos micras, son mótils mientras otros carecen de movimiento. Son aeróbicos, heterótrofos, fermentadores activos de los carbohidratos. Muchas especies son saprofitas mientras que otras especies habitan en el intestino como parte de la flora normal bacteriana, en el cual no es patogénico. Por lo

general se encuentra en el intestino humano, razón por la cual al hacérsele el examen bacteriológico al agua, la presencia de E.coli en ella nos indica la contaminación por excreción fecal, por lo tanto, no está en condiciones para el consumo humano. En ocasiones puede causar cistitis, peritonitis, cuando logra llegar a la vejiga y peritoneo respectivamente. (1, 2, 4, 5, 6, 7).

Características de Estafilococos aureus

Son microorganismos unicelulares esféricos, gram positivos, no esporulan, no fotosintéticos, no mótiles, su diámetro es de 0.5-1.0 micra. Su crecimiento es aeróbico y anaeróbico facultativo. Se encuentran como células individuales formando cadenas o en su forma característica que es semejando racimos de uvas.

Crece en medios no enriquecidos y en presencia de altas concentraciones de NaCl (7.5-10%). Pueden producir pigmentación que varía del blanco al naranja o del amarillo al dorado. Puede ser Beta hemolítico en gelosa sangre. Las cepas patogénicas son capaces de coagular al plasma sanguíneo; aproximadamente el 97% de los estafilococos asociados con procesos patológicos en el hombre, son capaces de elaborar esta enzima.

S. aureus es la causa común de barros, carbúnculos y otros padecimientos purulentos. (1, 2, 4, 5, 6, 7).

METODOS PARA LA DETECCION DE LA CONTAMINACION BACTERIANA

I. FUNDAMENTOS DEL METODO

Este método es capaz de detectar en su mayoría a bacterias y hongos heterótrofos y en menor proporción Salmonella sp., Escherichia coli, Estafilococos aureus y Pseudomonas aeruginosa viables en materias primas y productos farmacéuticos.

El método consiste de los siguientes pasos:

1. Tamaño de muestra, número de muestras y métodos de preparación para cada materia prima y producto.
2. Estimación del número total de todos los microorganismos que producen crecimiento visible en Agar Soybean-Casein digest a 30-35°C con 2-7 días de incubación.
3. Fase de enriquecimiento por 24 horas no selectiva, para aumentar el número bajo de los cuatro microorganismos patógenos mencionados anteriormente, a niveles fácilmente detectables en la fase selectiva de enriquecimiento.
4. Fase de enriquecimiento de 24 horas en agar selectivo diferencial.
5. Una serie de pruebas auxiliares, morfológicas y bioquímicas para determinar la presencia o ausencia de los patógenos mencionados en las muestras con duda de ser positivas.

6. Procedimiento de inoculación deliberada de una muestra de cada materia prima o producto con aproximadamente 50-100 células viables de los microorganismos mencionados, analizándose esta muestra de control simultáneamente con las muestras en prueba. (Blancos positivos)
7. Se incluyen dos planes de muestreo en el método, uno para materias primas y el otro para productos terminados. (Ver Sección II)

El muestreo para materias primas está basado en la suposición de que la contaminación en la materia prima no es uniforme, por esta razón se toma un número determinado de muestras de todo el lote para que éstas sean mezcladas, tomándose de aquí la cantidad necesaria para el ensayo. Este procedimiento aumenta la probabilidad de detectar contaminación.

El plan de muestreo para producto terminado está basado en la suposición de que la contaminación es uniforme en todo el lote debido al mezclado de las materias primas durante los procesos de manufactura, aunque de hecho también se puede introducir contaminación no uniforme por el personal en los pasos de manufactura y acondicionamiento, así como por el material de empaque.

- a) Inicialmente analizar para ver el número de microorganismos y existencia de patógenos, en cada lote de materias primas así como de producto.
- b) Si se encuentran menos de 100 colonias de microorganismos por gramo y ausencia total de patógenos tanto en materias primas como en producto, se puede considerar un plan de muestreo menos riguroso, en el cual uno de cada cinco lotes es analizado o uno de cada diez.

II. MUESTREO

A. Materias primas y producto en proceso

El muestreo de las materias primas se hace de la siguiente manera:

1. Sacar raíz cuadrada del número total de cuñetes, costales o de envases en los cuales se encuentra la materia prima.
2. Sacar la muestra al número de unidades establecido, guárdese ésta en un recipiente sanitizado, mezclese bien.

El muestreo de productos en proceso se hace de la siguiente manera:

1. Tomar unos gramos de cada cuñete y mezclarlos bien en un recipiente sanitizado.

B. Producto terminado

1. Seleccionar 10 paquetes o unidades de producto terminado de cada lote (tres del principio, tres de la mitad y tres del final del lote, durante el proceso de acondicionamiento)
2. Preparar la muestra para ensayo utilizando aproximadamente la misma cantidad (materia prima, producto en proceso o producto terminado) de material, tratándose según se indique en la técnica para la preparación de muestra (Sección III) (Sección IV)
3. La alícuota para cuentas bacterianas deberá tomarse antes que la alícuota para patógenos.

III. PREPARACION DE MUESTRAS PARA E. coli, Salmonella,
S. aureus y Ps. aeruginosa

1. Cantidad de materia prima o de producto utilizado

Las siguientes cantidades fueron utilizadas para preparar la muestra:

Grageas, 10 unidades por lote, por ensayo

Cápsulas, 10 unidades por lote, por ensayo

Polvos vitamínicos, 10 gramos por lote, por ensayo

Suspensiones, 10ml por lote, por ensayo

Agua, 10ml por ensayo

2. Método A.

(Para muestras fáciles de disolver o suspender)

Pasar la muestra a un matraz Erlenmeyer estéril, en condiciones asépticas. Adicionar 300ml de caldo para ensayo de antibióticos * estéril (adicionar el inóculo ¹ de control a la muestra, para control positivo, durante este paso.)

De este paso en adelante, tratar a la muestra de ensayo así como al control positivo de la misma manera (Ver No. 3)

2.1. Método B.

(Para muestras difíciles de suspender)

Pasar muestras a un vaso de licuadora estéril. Adicionar 300ml de caldo*, simultáneamente preparar un Blanco

Positivo y proceder a homogenizar. De aquí en adelante, tratar la muestra para el ensayo así como el control positivo de la misma manera (Ver No. 3)

2.2. Método C.

(Para muestras que inhiben el crecimiento de microorganismos)

i. Preparar muestra por Método A, o por Método B.

Verter la muestra disuelta o suspendida en un vaso de aparato milipore con su membrana 0.45 micras, estériles. Aplicar vacío.

ii. Cuando falte 1 ó 2ml de pasar por la membrana, adicionar 25-50ml de caldo* al vaso milipore para enjuagar paredes del mismo así como la membrana.

iii. Cerrar vacío al ver que haya terminado de pasar el líquido, sin dejar que se seque la membrana, quitar membrana con pinzas estériles y meter a un matraz Erlenmeyer con 300ml de caldo* (Ver paso 4)

3. Ajustar el pH de la mezcla (verificar que la muestra se encuentre debidamente suspendida o disuelta), debiendo estar éste entre 6.5 - 7.5. La lectura se puede hacer con papel indicador o con potenciómetro, de no estar dentro del rango indicado, ajustar con HCl o NaOH concentrado.

4. Incubar muestra con agitación durante 18-24 horas a una temperatura de 35-37°C. La agitación fue de aproximadamente 200 RPM. Esto se llevó a cabo con un agitador Burrel y con un Baño de agua a temperatura constante.

Notas

1) El inóculo fue de aproximadamente 100 microorganismos viables/ml

* Antibiotic Assay Broth (BBL) (2)

5. Terminado el período de incubación no selectiva, pasar a la siguiente etapa que es la selectiva, la cual está descrita en " El cuadro sinóptico de procedimientos para tipificación de E. coli, Salmonella, S. aureus, Ps. aeruginosa.

Nota:

Se trabajó con una suspensión de Caolin-Pectina que contiene un antibiótico, ésta presentó algunos problemas para aislar los microorganismos indeseables mencionados del Blanco positivo. Es decir, este método es una modificación del Método C, que se utilizó exclusivamente para este producto y es como sigue:

"Técnica para detectar patógenos en suspensión Caolín-Pectina con antibiótico"

Como es posible que los microorganismos queden adsorbidos en la materia prima de la suspensión, se hizo lo siguiente

en el Blanco Positivo:

1. Inocular muestra para Blanco Positivo con 1 ml de suspensión de células (aproximadamente 100 microorganismos /ml) del patógeno en estudio. De este paso en adelante, tratar la muestra para ensayo así como al Blanco Positivo en la misma forma.
2. Añadir 10 ml de la suspensión en un matraz Erlenmeyer que contenga 90 ml de Solución salina isotónica estéril, agitar mezcla (obteniéndose una dilución de 1:10)
3. Dejar reposar durante 30 minutos, para que sedimenten sólidos, al cabo de este tiempo eliminar sobrenadante.
4. Agregar 100 ml de Solución salina isotónica estéril al sedimento, agitar otros 30 minutos.
5. Pasar suspensiones asépticamente a tubos de centrifuga estériles, centrifugar durante 15 minutos a 1500 rpm.
6. Filtrar sobrenadante con filtro milipore estéril usando membrana de 0.2 micras, sin dejar que se seque la membrana, efectuar dos lavados de 100 ml con sol peptídica estéril.
7. Sembrar membrana en caldo* e incubar durante 18-24 hrs. a 35-37°C con agitación (200 rpm)
8. Proseguir con fase selectiva.

PREPARACION DE
MUESTRAS PARA
E. coli
Salmonella
S. aureus
Ps. aeruginosa

METODO A

Para muestras fáciles de
disolver o suspender.

Malta
Caolin
Caseinato de calcio
Lactosa
Almidón
Sorbitol

METODO B

Para muestras difíciles de
suspender

Pectina
Goma sandaraca
Metilcelulosa
Talco
Tragacanto
Levadura
Goma arábica

METODO C

Para muestras que inhiben el
crecimiento de microorganismos

Cápsulas con antibiótico
Suspensión con antibiótico

PREPARACION DE
MUESTRAS PARA
CUENTAS BACTERIANAS

METODO D

Para materias primas y productos
fáciles de disolver o suspender

Caolin
Caseinato de calcio
Vitaminas
Lactosa
Almidón
Malta
Sorbitol

METODO E

Para materiales difíciles de
suspender

Pectina
Goma sandaraca
Hígado desecado
Metilcelulosa
Talco
Tragacanto, goma arábica
Levadura

METODO F

Método de filtración por
membrana

Cápsulas con
antibiótico

100

IV. PREPARACION DE LA MUESTRA PARA LA CUENTA DE BACTERIAS

NO

A. Método D.

(Para materias primas y productos fáciles de disolver o suspender).

1. Asépticamente transferir 10ml, 10g ó 10 unidades de muestra a 90ml de amortiguador de fosfatos pH 7.2, para obtener una dilución de 1:10.
2. Diluir sucesivamente para obtener diluciones de 1:100 y 1:1000 de la muestra.
3. Asépticamente transferir 1ml de cada dilución a cuatro cajas de Petri estériles respectivamente, (de la dilución 1:100 preparar dos cajas petri) éstas debidamente identificadas.
4. Adicionar de 15-20ml de Agar de Soya Trypticase estéril, a las cajas petri con las diluciones 1:1000 y a una de las de dilución 1:100, mezclar y dejar solidificar.
5. Adicionar de 15-20ml de Agar Dextrosa Sabouraud a las diluciones de 1:10 y la restante de 1:100, mezclar y dejar solidificar.
6. Incubar las cajas de A.S.T.* a 30-35°C durante 48 hrs, al cabo de las cuales registrar el número de bacterias. Incubar las cajas de A.D.S.** a 20-25°C (temperatura ambiente), durante 7 días, al cabo de los cuales hacer la cuenta de hongos y registrar.

NO ✓

Nota

Para las suspensiones de Caolin-Pectina únicamente se utilizó la dilución de 1:10 tanto para bacterias como para hongos, inclusive en ocasiones se ensayó sin hacer dilución, por el bajo número de microorganismos viables.

B. Método E.

(Para materiales difíciles de suspender)

1. Transferir asépticamente 10 unidades de material a un frasco de licuadora estéril y adicionar 90ml de amortiguador de fosfatos pH 7.2. Licuar alrededor de 1 minuto, esta dilución corresponde a 1:10, preparar dos diluciones de 1:100 y otra de 1:1000 de la misma muestra.

2. Seguir pasos del 3-7 del Método D.

* Agar Soya Trypticase (2)

** Agar Dextrosa Sabouraud (2)

C. Método F.

(Método de filtración por membrana)

Este método fue utilizado exclusivamente para las cápsulas con antibiótico.

1. Efectuar el primer paso del Método E, es decir, licuar 10 cápsulas etc., pero en lugar del amortiguador

de fosfatos, utilizar Solución Peptona *** estéril, hacerlo por duplicado.

2. Mezclar y filtrar por milipore con membrana de 0.45 micras, a las cuales se les antepone un prefiltro (todo estéril).
3. Enjuagar los filtros con dos lavados de 100ml de solución de peptona estéril.
4. Sacar membranas del milipore con pinzas estériles y colocar una de ellas en una caja petri como medio AST * ya preparado, hacer lo mismo con la otra membrana pero ésta colocarla en medio ADS **.
5. Incubar cajas con medio AST a 30-35°C durante 48 hrs al cabo de las cuales contar el número de bacterias, incubar medio ADS a 20-25°C durante 7 días, al cabo de los cuales hacer el recuento de colonias de hongos.

* Agar Soya Trypticase (2)

** Agar Dextrosa Sabouraud (2)

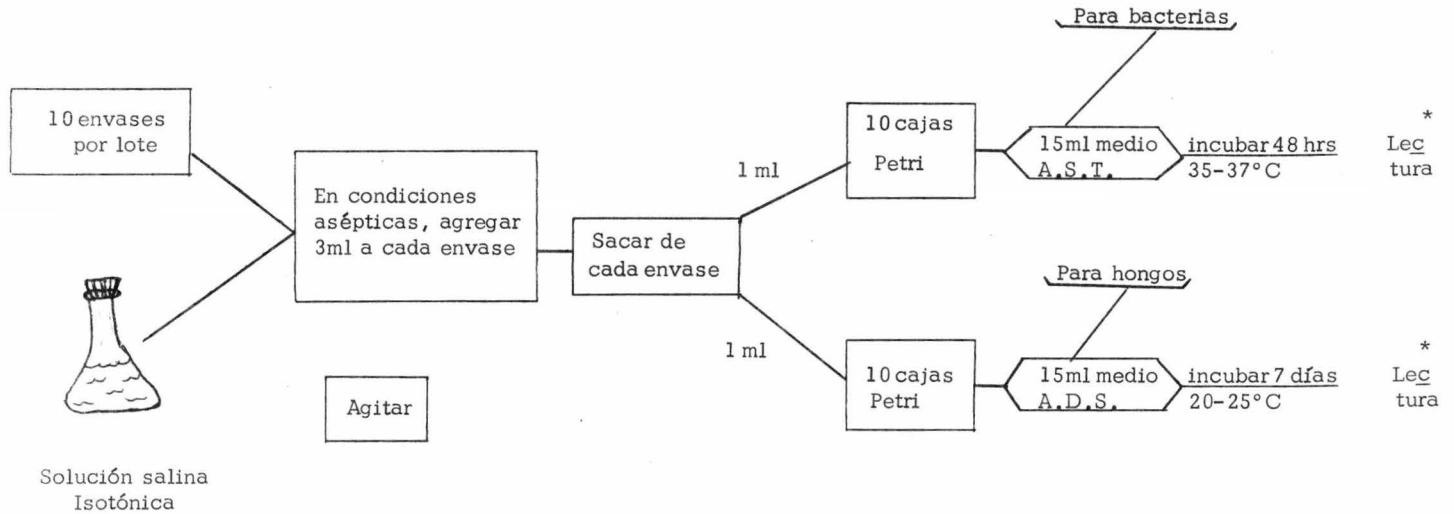
*** Peptona es un medio de sostén, contiene nitrógeno en una forma fácilmente disponible para los requerimientos de crecimiento de la bacteria. Contiene un alto índice de amino ácido y cantidad mínima de proteasa pH 7.0

Experimentos de Bulhman (10) indicaron que la adición de pequeñas cantidades de peptona a soluciones salinas

isotónicas ayuda en la sobrevivencia y germinación
de microorganismos, especialmente en el caso de
que estén dañados.

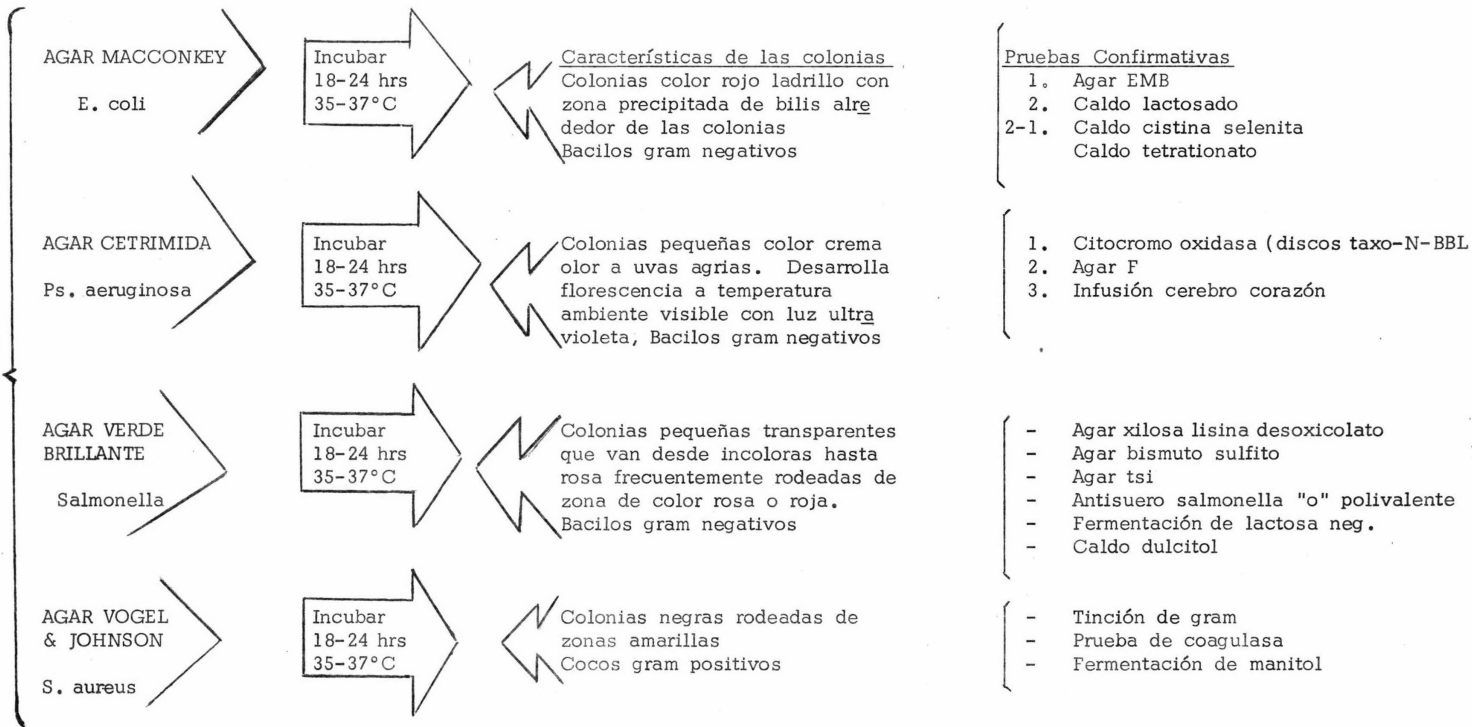
00

PROCEDIMIENTO PARA CUENTAS BACTERIANAS EN ENVASE



* El número de (microorganismos) colonias por caja Petri se multiplica por tres.

FASE
SELEC
TIVA *



* (2, 3, 4, 7, 9, 14)

CUADRO SINOPTICO DE PROCEDIMIENTOS PARA IDENTIFICACION DE

E. coli, Salmonella, S. aureus y Ps. aeruginosa

PRUEBAS CONFIRMATIVAS

PARA E. coli

1. E.M.B. (2, 7, 9) (2, 4, 7, 9)
2. Sembrar muestra en Caldo Lactosado (Método A, B, C,)
incubar 48 hrs.
 - 2.1 Transferir 2ml de Caldo Lactosado incubado a un tubo de 10ml de Caldo Tetracionato (más 0.2ml de lugol) y a un tubo de 10ml de Caldo Cistina Selenita respectivamente.

Incubar caldos a 34-37°C durante 24 hrs. (2, 7)
 - 2.2 Sembrar en placas Verde Brillante y MacConket, incubar e interpretar (2, 3, 7)

PARA Pseudomonas aeruginosa

1. Citocromo Oxidasa: Discos Taxo N (2)
2. Agar G (2)
3. Infusión Cerebro Corazón: (2, 8)

Inocular tubos inclinados con Agar de Infusión de Cerebro Corazón, con un cultivo puro. Incubar los tubos a 41°C en baño de agua. El 99% de las cepas de Ps aeruginosa producen crecimiento visible a esta temperatura dentro de las 48 hrs.

PARA Salmonella sp.

1. Agar Xilosa Lisina Desoxicolato (2, 3, 9)
2. Agar Bismuto Sulfito (2, 3, 9)

3. Agar TSI (2)
4. Antisuero Salmonella '0' polivalente (2,7)
5. Agar DLSI (2)

PARA S. aureus

1. Tinción de Gram
2. Prueba de la Coagulasa (2,7)
3. Fermentación del Manitol (2)

RELACION MICROBIOLÓGICA DE MATERIAS PRIMAS

No. de Lote	Descripción	Cuenta de Bacterias	Cuenta de Hongos	E. coli	Salmonella	S. aureus	Ps. aeruginosa	Observaciones
125 M	Almidón	985 col/g	140 col/g	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Hemolisis
252 M	"	80 "	10 "	"	"	"	"	
299 M	"	50000 "	100 "	"	"	"	"	Hemolisis
379 M	"	900 "	100 "	"	"	"	"	
461 M	"	3300 "	100 "	"	"	"	"	
58 N	"	60 "	30 "	"	"	"	"	Tindalizado
168 N	"	550 "	440 "	Presentes	Presentes	"	"	
264 N	"	700 "	275 "	Ausentes	Ausentes	"	"	
485 M	Caolin	500 col/g	20 col/g	"	"	"	"	
498 M	"	60 "	10 "	"	"	"	"	
26 N	"	200 "	1700 "	"	"	"	"	Hemolisis
47 N	"	500 "	< 10 "	"	"	"	"	
101 N	"	1000 "	< 10 "	"	"	"	"	
157 N	"	70 "	< 10 "	"	"	"	"	
194 N	"	50 "	< 10 "	"	"	"	"	

no hasta pag 37

RELACION MICROBIOLÓGICA DE MATERIAS PRIMAS

No. de Lote	Descripción	Cuenta de Bacterias	Cuenta de Hongos	E. coli	Salmonella	S. aureus	Ps. aeruginosa	Observaciones
90 M	Caseinato de Calcio	200 col/g	10 col/g	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes	
123 M	"	80 "	< 10 "	"	"	"	"	
138 M	"	600 "	10 "	"	"	"	"	Hemolisis
241 M	"	1000 "	10 "	"	"	"	"	
442 M	"	550 "	10 "	"	"	"	"	
473 M	"	70 "	< 10 "	"	"	"	"	
518 M	"	100 "	< 10 "	"	"	"	"	
519 M	"	40 "	< 10 "	"	"	"	"	
87 N	"	2500 "	1600 "	"	"	"	"	Hemolisis
88 N	"	650 "	40 "	"	"	"	"	
566 L	Extracto de Levadura	9800 "	10 "	"	"	"	"	
9 M	"	200 "	< 10 "	"	"	"	"	
91 M	"	4050 "	< 10 "	"	"	"	"	
413 T	"	458000 "	10 "	"	"	"	"	Hemolisis
173 M	"	7500 "	10 "	"	"	"	"	
420 T	"	600 "	120 "	"	"	"	"	

RELACION MICROBIOLÓGICA DE MATERIAS PRIMAS

No. de Lote	Descripción	Cuenta de Bacterias	Cuenta de Hongos	E. coli	Salmonella	S. aureus	Ps. aeruginosa	Observaciones
2 N	Extracto de Malta	200 col/g	10 col/g	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes	
3 N	"	550 "	10 "	"	"	"	"	
172 M	"	750 "	< 10 "	"	"	"	"	
226 N	"	1000 "	10 "	"	"	"	"	
89 M	Lactosa	200 "	10 "	"	"	"	"	
240 M	"	100 "	< 10 "	"	"	"	"	
279 M	"	< 100 "	< 10 "	"	"	"	"	
434 M	"	< 100 "	< 10 "	"	"	"	"	
11 N	"	< 100 "	< 10 "	"	"	"	"	
431 M	Lecitina en Polvo	100 "	< 10 "	"	"	"	"	
397 M	Levadura	300 "	10 "	"	"	"	"	
529 M	"	< 100 "	< 10 "	"	"	"	"	
7 M	Malta	900 "	10 "	"	"	"	"	
64 M	"	100 "	10 "	"	"	"	"	
282 M	"	100 "	10 "	"	"	"	"	

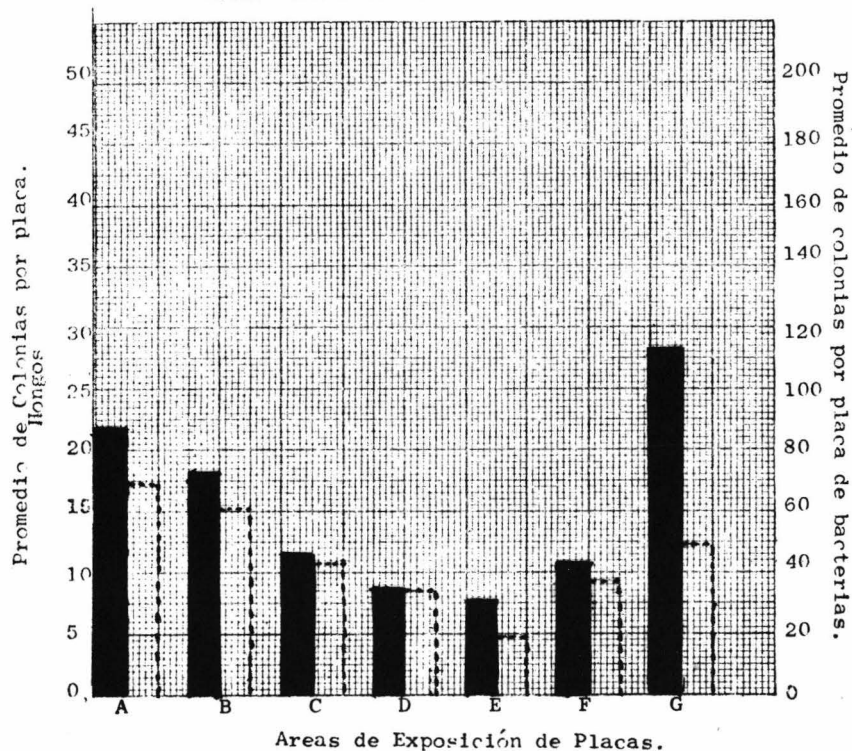
RELACION MICROBIOLÓGICA DE MATERIAS PRIMAS

<u>No. de Lote</u>	<u>Descripción</u>	<u>Cuenta de Bacterias</u>	<u>Cuenta de Hongos</u>	<u>E. coli</u>	<u>Salmonella</u>	<u>S. aureus</u>	<u>Ps. aeruginosa</u>	<u>Observaciones</u>
302 M	Malta	100 col/g	30 col/g	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes	
387 M	"	100 "	10 "	"	"	"	"	
103 N	"	100 "	10 "	"	"	"	"	
94 T	Pectina Cítrica	100 "	10 "	"	"	"	"	
206 M	"	100 "	10 "	"	"	"	"	
367 M	"	100 "	10 "	"	"	"	"	
28 N	"	1200 "	10 "	"	"	"	"	Hemolisis
160 N	"	< 100 "	< 10 "	"	"	"	"	
207 N	"	< 100 "	< 10 "	"	"	"	"	
15 N	Colorante Rojo	< 100 "	< 10 "	"	"	"	"	
194 M	Sorbitol Sol.	30 "	10 "	"	"	"	"	
252 M	"	< 100 "	< 10 "	"	"	"	"	
490 M	"	< 100 "	< 10 "	"	"	"	"	
4 N	Sorbitol Polvo	< 100 "	< 10 "	"	"	"	"	
147 M	Vitamina B ₁₂	14300 "	30 "	"	"	"	"	

RELACION MICROBIOLÓGICA DE MATERIAS PRIMAS

<u>No. de Lote</u>	<u>Descripción</u>	<u>Cuenta de Bacterias</u>	<u>Cuenta de Hongos</u>	<u>E. coli</u>	<u>Salmonella</u>	<u>S. aureus</u>	<u>Ps. aeruginosa</u>	<u>Observaciones</u>
160 M	Gelatina	200 col/g	20 col/g	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes	
8 M	Goma Sandaraca	50 "	20 "	"	"	"	"	
100 M	Goma Guar	650 "	600 "	"	"	"	"	Hemolisis
162 M	Goma Arábica	220 "	10 "	"	"	"	"	
288 M	Goma Sandaraca	60 "	< 10 "	"	"	"	"	
348 M	Goma Sandaraca	100 "	10 "	"	"	"	"	
479 M	Goma Sandaraca	3400 "	< 10 "	"	"	"	"	Hemólisis
510 M	Goma Arábica	1150 "	10 "	"	"	"	"	
38 N	Goma Vee	700 "	900 "	"	"	"	"	Hemolisis
90 N	Goma Arábica	200 "	< 10 "	"	"	"	"	
167 M	Hígado Desecado	590 "	20 "	"	"	"	"	

Control Microbiológico del
Medio Ambiente no Esteril.



Bacterias. ■ 0- 200 col/placa
Hongos. ▨ 0 - 50 col/placa

Observaciones. _____
Mes de Diciembre
de 1973.

Promedio Mensual de Colonias de Microorganismos
por placa.

Promedio de Colonias

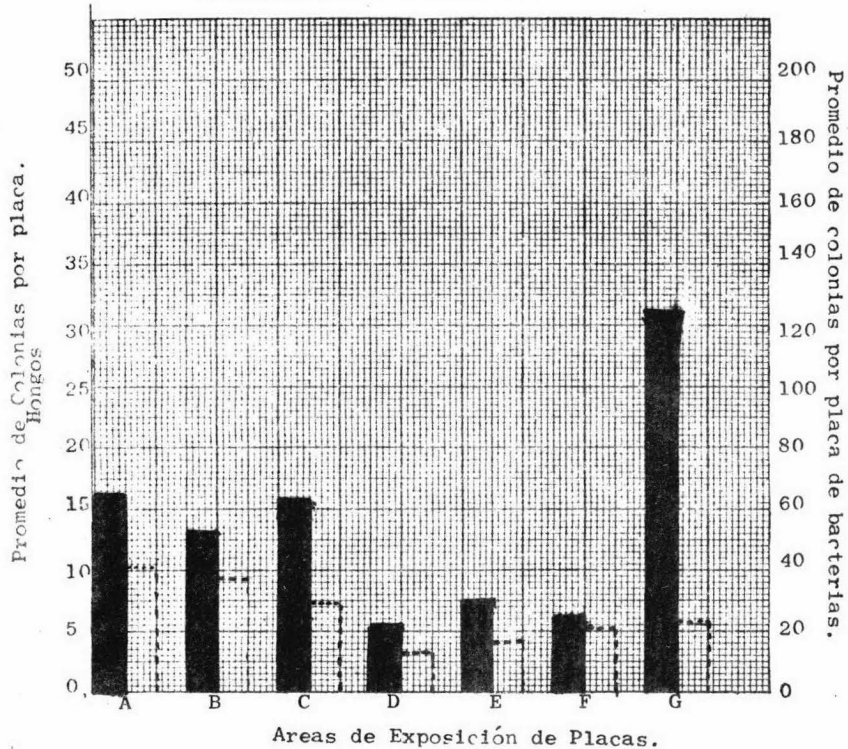
Clave.

- A. Surtido de Materias Primas
- B. Depto. de Líquidos y Ungüentos.
- C. Depto. de polvos
- D. Depto. de Grafeas
- E. Hornos
- F. Depto. de Comprimidos y Caps.
- G. Acondicionamiento
- H. Pasillo de acceso a la planta.

	Bacterias	Hongos
A. Surtido de Materias Primas	89col/placa	17col/placa
B. Depto. de Líquidos y Ungüentos.	73 "	15 "
C. Depto. de polvos	46 "	11 "
D. Depto. de Grafeas	35 "	5 "
E. Hornos	31 "	4 "
F. Depto. de Comprimidos y Caps.	44 "	7 "
G. Acondicionamiento	113 "	13 "
H. Pasillo de acceso a la planta.		

Control Microbiológico del Medio Ambiente no Esteril.

Promedio Mensual de Colonias de Microorganismos por placa.



Promedio de Colonias

Clave.

A. Surtido de Materias Primas

B. Depto. de Líquidos y Ungüentos.

C. Depto. de polvos.

D. Depto. de Grasas

E. Hornos

F. Depto. de Comprimidos y Caps.

G. Acondicionamiento

H. Pasillo de acceso a la planta.

Bacterias	Hongos
64 col/placa	10 col/placa
52 "	9 "
63 "	7 "
21 "	3.2 "
30 "	4 "
25 "	5 "
124 "	5 "

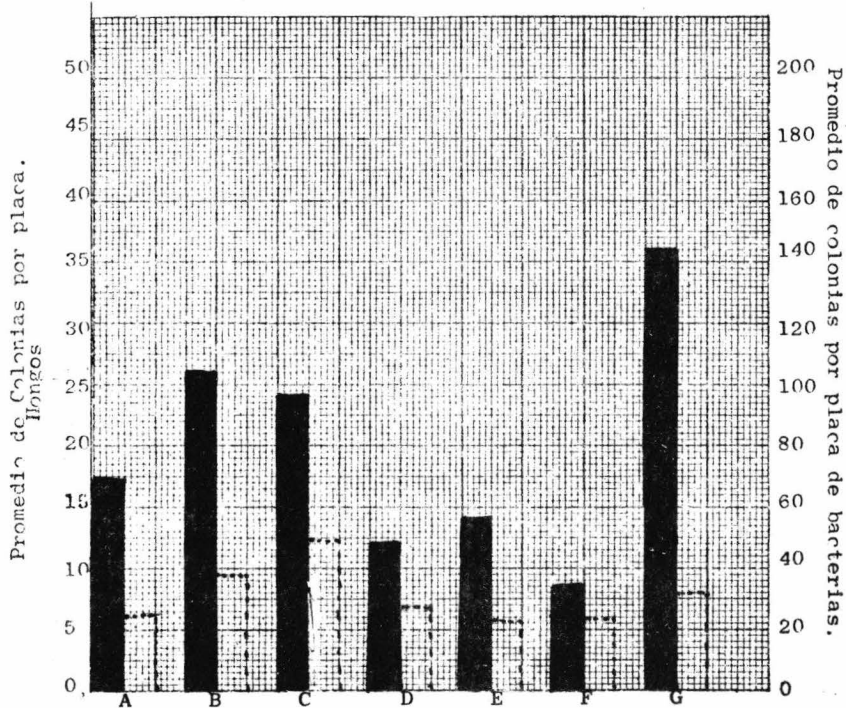
Bacterias. 0-200 col/placa.

Hongos. 0-50 col/placa

Observaciones. _____

Enero 1974

Control Microbiológico del Medio Ambiente no Esteril.



Areas de Exposición de Placas.

Bacterias. ● 0-200 col/placa
 Hongos. ○ 0-50 col/placa

Observaciones. Mes de Febrero. 1974

Promedio Mensual de Colonias de Microorganismos por placa.

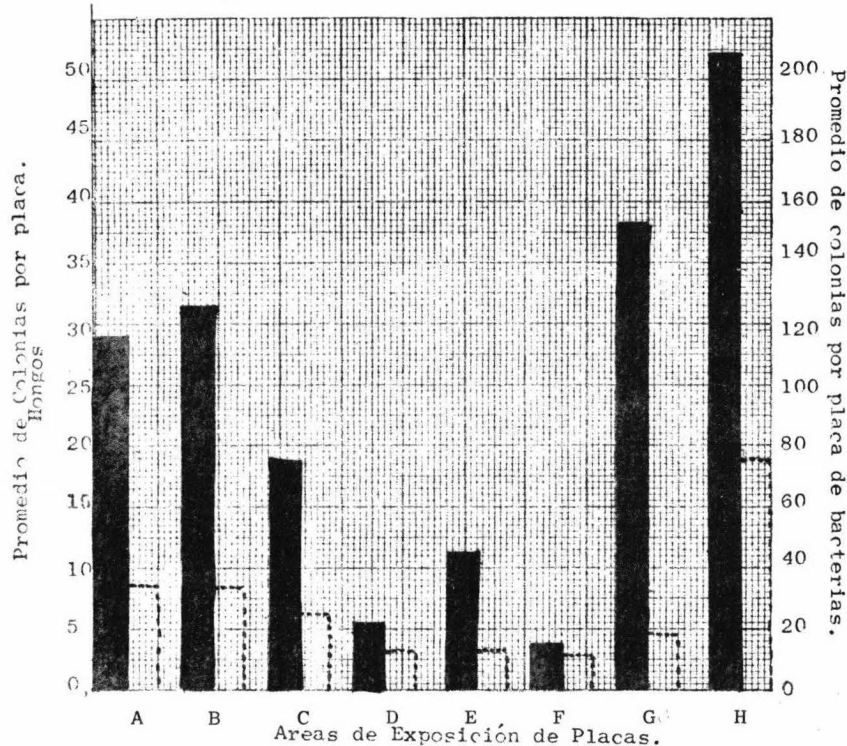
Promedio de Colonias

Clave.

- A. Surtido de Materias Primas
- B. Depto. de Líquidos y Ungüentos.
- C. Depto. de polvos.
- D. Depto. de Grafeas
- E. Hornos
- F. Depto. de Comprimidos y Caps.
- G. Acondicionamiento
- H. Pasillo de acceso a la planta.

	Bacterias	Hongos
A. Surtido de Materias Primas	68 col/placa	6 col/placa
B. Depto. de Líquidos y Ungüentos.	104 "	9 "
C. Depto. de polvos.	96 "	12 "
D. Depto. de Grafeas	49 "	7 "
E. Hornos	56 "	5 "
F. Depto. de Comprimidos y Caps.	34 "	5 "
G. Acondicionamiento	144 "	8 "
H. Pasillo de acceso a la planta.		

Control Microbiológico del Medio Ambiente no Esteril.



Bacterias. ■ 0 - 200 col/placa
 Hongos. ▨ 0 - 50 col/placa

Observaciones. _____ Mes de Marzo.

Promedio Mensual de Colonias de Microorganismos por placa.

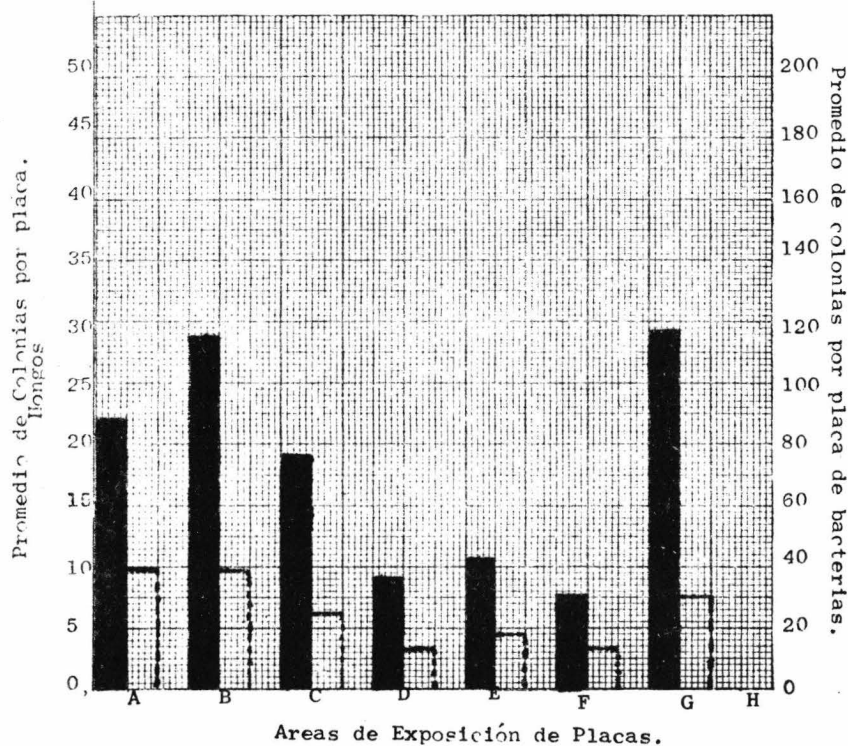
Promedio de Colonias

Clave.

- A. Surtido de Materias Primas
- B. Depto. de Líquidos y Ungüentos.
- C. Depto. de polvos.
- D. Depto. de Graseas
- E. Hornos
- F. Depto. de Compridos y Caps.
- G. Acondicionamiento
- H. Pasillo de acceso a la planta.

	Bacterias	Hongos
A.	116 col/placa	8 col/placa
B.	125 "	8 "
C.	77 "	6 "
D.	23 "	3 "
E.	45 "	3 "
F.	15 "	2 "
G.	153 "	4 "
H.	209 "	18 "

Control Microbiológico del
Medio Ambiente no Esteril.



Bacterias. ■ 0 — 200 col/placa

Hongos. □ 0 — 50 col/placa

Observaciones. Mes de ABRIL

Promedio Mensual de Colonias de Microorganismos
por placa.

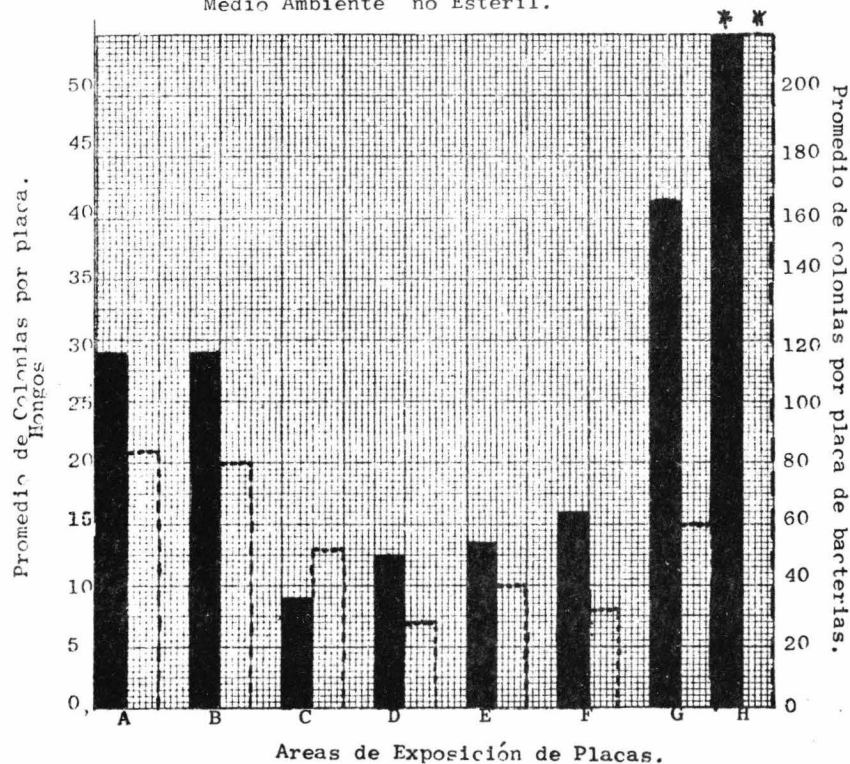
Promedio de Colonias

Clave.

- A. Surtido de Materias Primas
- B. Depto. de Líquidos y Ungüentos.
- C. Depto. de polvos.
- D. Depto. de Grapeas
- E. Hornos
- F. Depto. de Compridos y Caps.
- G. Acondicionamiento
- H. Pasillo de acceso a la planta.

	Bacterias	Hongos
A.	89 col/placa	9 col/placa
B.	115 "	9 "
C.	77 "	6 "
D.	36 "	3 "
E.	43 "	4 "
F.	31 "	3 "
G.	117 "	7 "
H.	308 "	2 "

Control Microbiológico del Medio Ambiente no Esteril.



Bacterias. ■ 0 - 200 col/placa

Hongos. □ 0 - 50 col/placa

Observaciones. _____ Mes de mayo.

Promedio Mensual de Colonias de Microorganismos por placa.

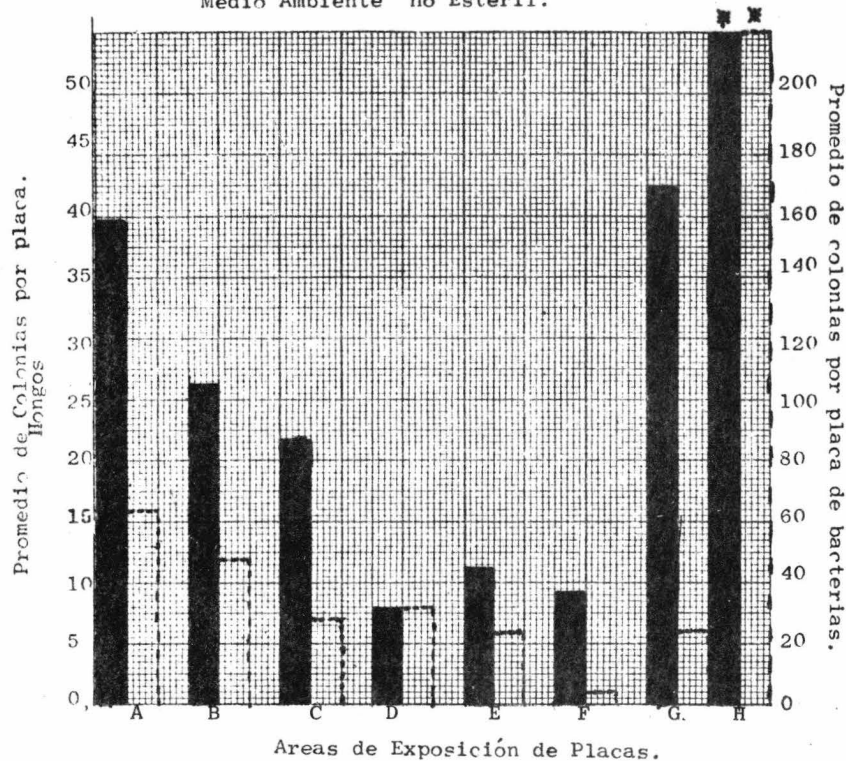
Promedio de Colonias

Clave.

- A. Surtido de Materias Primas
- B. Depto. de Líquidos y Ungüentos.
- C. Depto. de polvos.
- D. Depto. de Grapeas
- E. Hornos
- F. Depto. de Comprimidos y Caps.
- G. Acondicionamiento
- H. Pasillo de acceso a la planta.

	Bacterias	Hongos
A.	134 col/placa	21 col/placa
B.	116 " "	20 " "
C.	36 " "	13 " "
D.	50 " "	7 " "
E.	54 " "	10 " "
F.	64 " "	8 " "
G.	166 " "	15 " "
H.	396 " "	52 " "

Control Microbiológico del Medio Ambiente no Esteril.



Bacterias. ■ 0- 200 col/placa
 Hongos. □ 0- 50 col/placa

Observaciones. Mes de Junio.

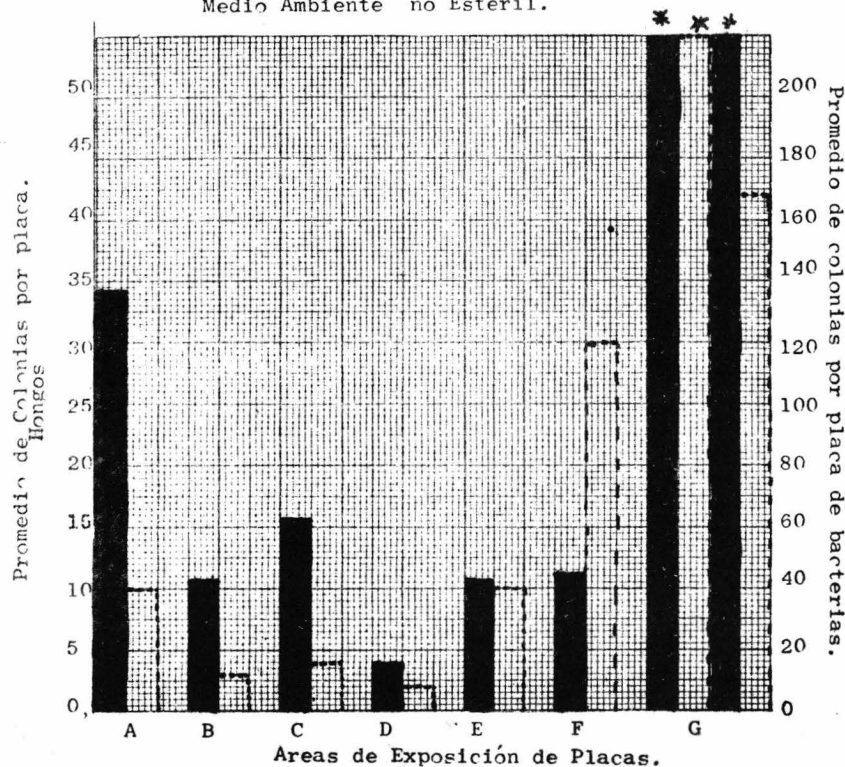
Promedio Mensual de Colonias de Microorganismos por placa.

Promedio de Colonias

- Clave.
- A. Surtido de Materias Primas
 - B. Depto. de Líquidos y Ungüentos.
 - C. Depto. de polvos.
 - D. Depto. de Grafeas
 - E. Hornos
 - F. Depto. de Comprimidos y Caps.
 - G. Acondicionamiento
 - H. Pasillo de acceso a la planta.

Bacterias		Hongos	
159 col/placa	" "	16 col/placa	" "
105	" "	12	" "
87	" "	7	" "
32	" "	8	" "
45	" "	6	" "
37	" "	1	" "
170	" "	6	" "
364	" "	65	" "

Control Microbiológico del Medio Ambiente no Esteril.



Bacterias. ■ 0-200 col/placa.

Hongos. □ 0-50 col/placa.

Observaciones. Julio de 1974

Promedio Mensual de Colonias de Microorganismos por placa.

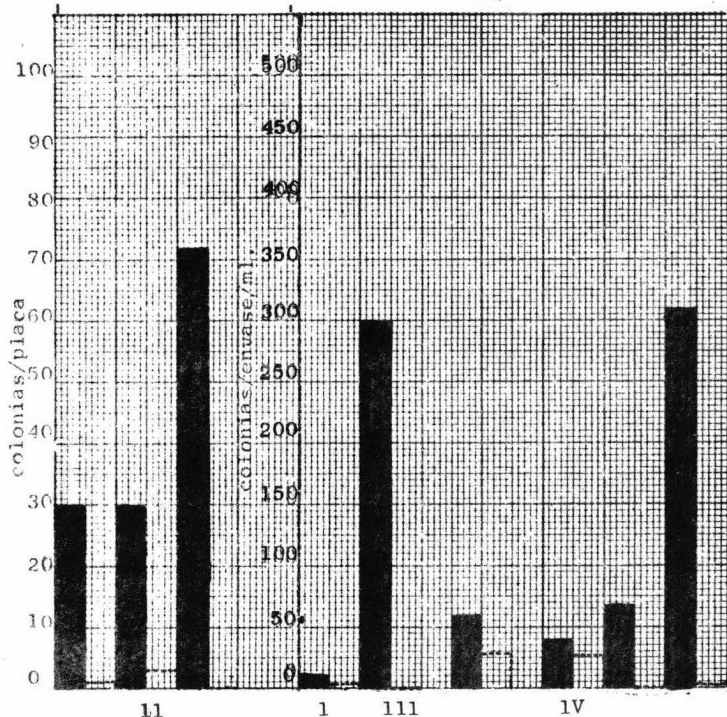
Promedio de Colonias

Clave.

- A. Surtido de Materias Primas
- B. Depto. de Líquidos y Ungüentos.
- C. Depto. de Somapen
- D. Depto. de Grapeas
- E. Hornos
- F. Depto. de Comprimidos y Caps.
- G. Acondicionamiento
- H. Pasillo de acceso a la planta.

	Bacterias	Hongos
A	137 col/placa	10 col/placa
B	43 "	3 "
C	63 "	4 "
D	16 "	2 "
E	43 "	10 "
F	45 "	30 "
G	213 "	96 "
H	400 "	42 "

Control Microbiológico



Bacterias. ■
Hongos. ▨

Observaciones

MN 136

Complemento alimenticio
en polvo.

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
Bacterias Hongos

Clave.

I. Envases Vacíos

II. Medio Ambiente
de las Etapas
del Proceso.

Surtido de
Materias Primas

Depto. de Polvos

Acondicionamiento.

III. Envases con
Producto.

IV. Envases con
Producto.

Muestras de Retención.
año. 1970

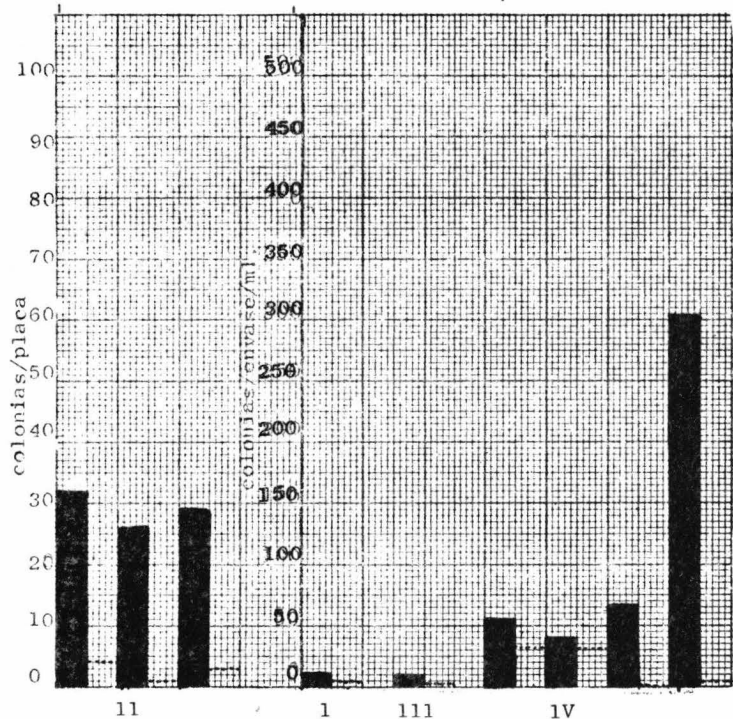
1971

1972

1973

	11col/Fco	4col/Fco
I. Envases Vacíos		
II. Medio Ambiente de las Etapas del Proceso.		
Surtido de Materias Primas	30col/placa	3col/placa
Depto. de Polvos	30 "	1 "
Acondicionamiento.	72 "	0 "
III. Envases con Producto.	300 col/g	10 col/g
IV. Envases con Producto.		
Muestras de Retención. año. 1970	60col/g	29col/g
1971	40 "	26 "
1972	67 "	< 10 "
1973	310 "	3 "

Control Microbiológico



Bacterias. ■
Hongos. □

Observaciones MN 46

Complemento alimenticio
en polvo.

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
Bacterias Hongos

Clave.

I. Envases Vacios

II. Medio Ambiente
de las Etapas
del Proceso.

Surtido de
Materias Primas

Depto. de Polvos :

Acondicionamiento.

III. Envases con
Producto.

IV. Envases con
Producto.

Muestras de Retención.
año. 1970

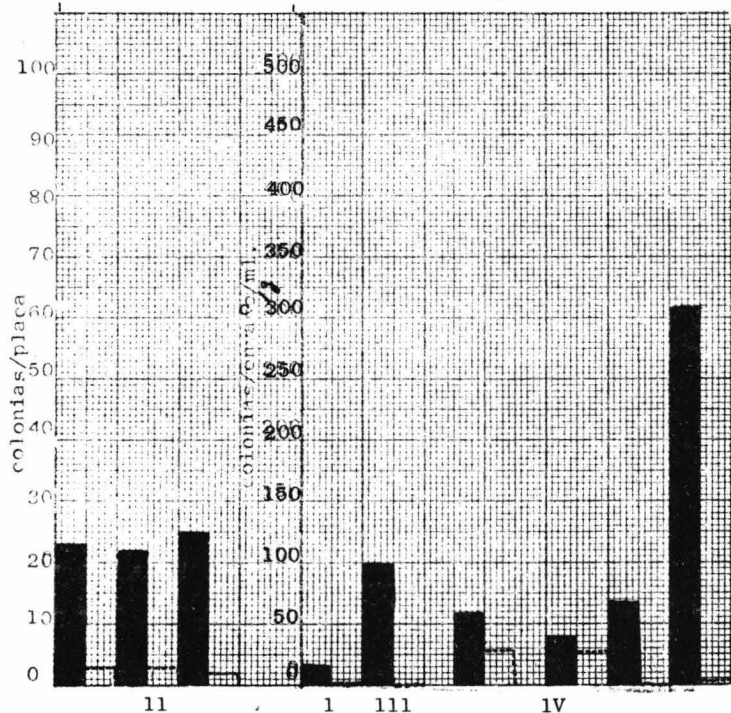
1971

1972

1973

	10 col/Fco	4 col/Fco
I. Envases Vacios		
II. Medio Ambiente de las Etapas del Proceso.		
Surtido de Materias Primas	32 col/placa	4 col/placa
Depto. de Polvos :	26 "	1 "
Acondicionamiento.	29 "	3 "
III. Envases con Producto.	10 col/g	1 col/g
IV. Envases con Producto.		
Muestras de Retención. año. 1970	60 col/g	29 col/g
1971	40 "	26 col/g
1972	67 "	< 10 "
1973	310 "	3 "

Control Microbiológico



Bacterias. ■
Hongos. □

Observaciones MN 134
Complemento alimenticio
en polvo.

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
Bacterias Hongos

Clave.

I. Envases Vacios

18 col/Fco < 10 col/Fco

II. Medio Ambiente
de las Etapas
del Proceso.

Surtido de
Materias Primas

23 col/placa 3 col/placa

Depto. de Polvos

22 " 3 "

Acondicionamiento.

25 " 2 "

III. Envases con
Producto.

100 col/g < 10 col/g

IV. Envases con
Producto.

Muestras de Retención.
año. 1970

60 col/g 29 col/g

1971

40 " 26 "

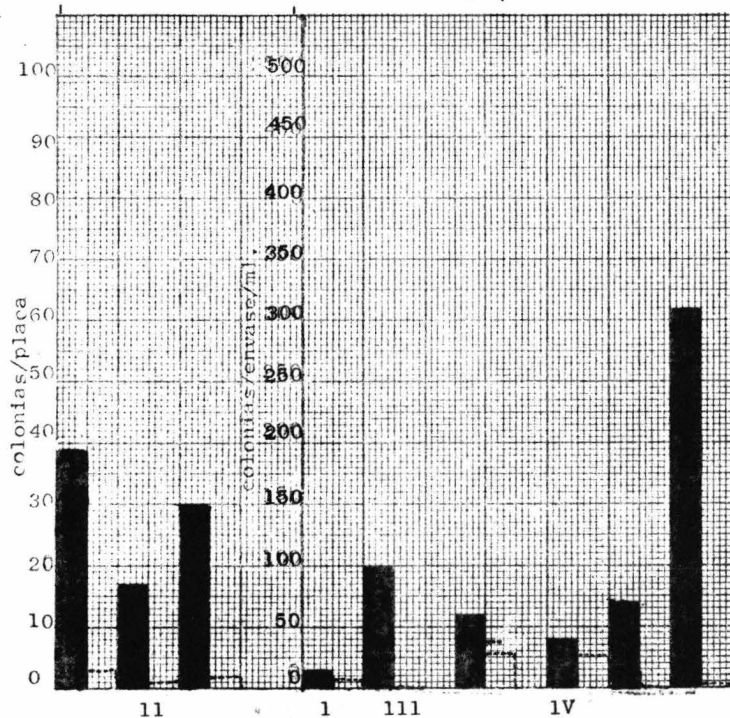
1972

67 " < 10 "

1973

310 " 3 "

Control Microbiológico



Bacterias. ■
Hongos. □

Observaciones

MN 135

Complemento alimenticio
en polvo.

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
Bacterias Hongos

Clave.

I. Envases Vacios

II. Medio Ambiente
de las Etapas
del Proceso.

Surtido de
Materias Primas

Depto. de Polvos

Acondicionamiento.

III. Envases con
Producto.

IV. Envases con
Producto.

Muestras de Retención.
año. 1970

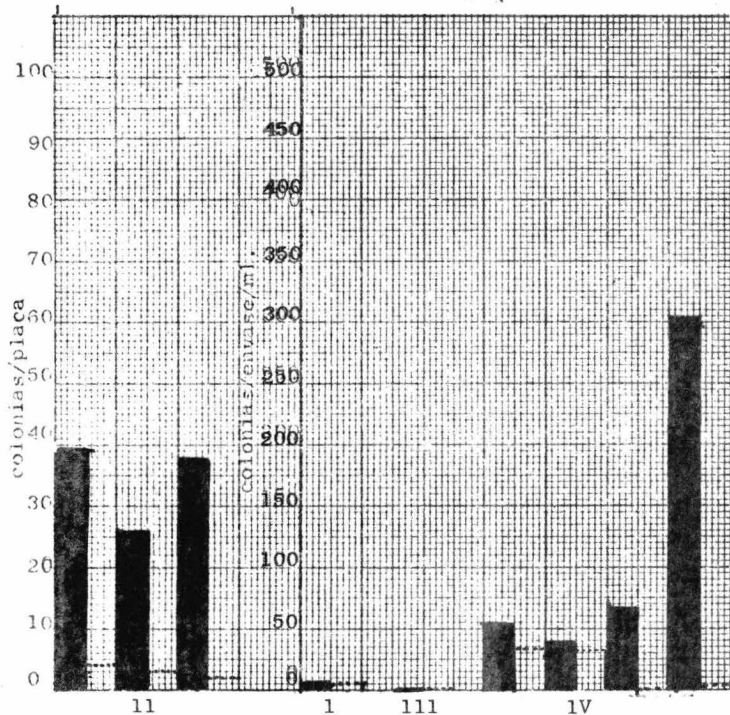
1971



1972

1973

	Bacterias	Hongos
I. Envases Vacios	15 Col/Fco	6 Col/Fco
II. Medio Ambiente de las Etapas del Proceso.		
Surtido de Materias Primas	39 col/placa	3 col/placa
Depto. de Polvos	17 "	1 "
Acondicionamiento.	30 "	2 "
III. Envases con Producto.	100 col/g	0 col/g
IV. Envases con Producto.		
Muestras de Retención. año. 1970	60 col/g	29 col/g
1971	40 "	26 "
1972	67 "	< 10 "
1973	310 "	3 "

Control Microbiológico



Bacterias. 
 Hongos. 

Observaciones

MN 128
Complemento alimenticio
en polvo.

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
 Bacterias Hongos

Clave.

I. Envases Vacios

II. Medio Ambiente
 de las Etapas
 del Proceso.

Surtido de
 Materias Primas

Depto. de Polvos

Acondicionamiento.

III. Envases con
 Producto.

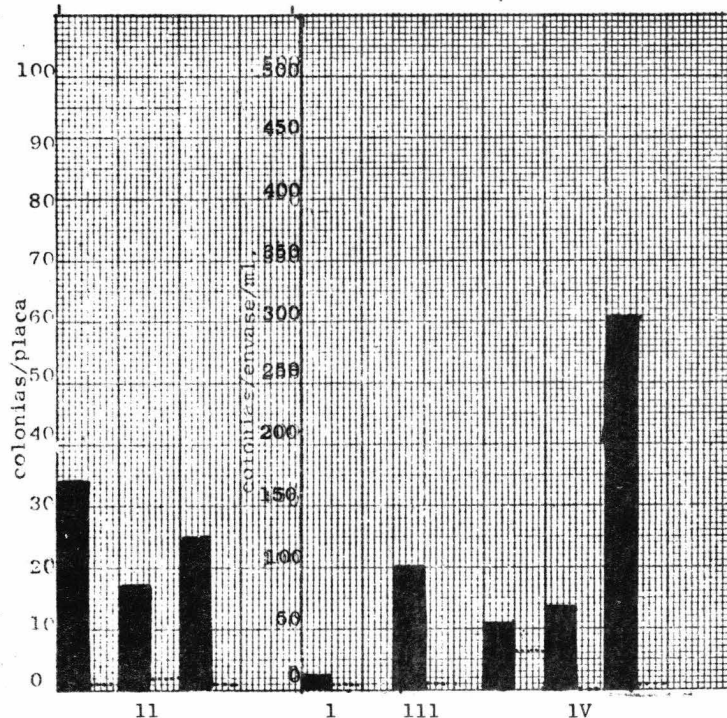
IV. Envases con
 Producto.

Muestras de Retención.

año. 1970
 1971
 1972
 1973

	5 col/Fcd	3 col/Fcd
I. Envases Vacios		
II. Medio Ambiente de las Etapas del Proceso.		
Surtido de Materias Primas	39col/placa	4col/placa
Depto. de Polvos	26 "	3 "
Acondicionamiento.	30 "	2 "
III. Envases con Producto.	<100 col/g	< 10 col/g
IV. Envases con Producto.		
Muestras de Retención.	60col/g	29col/g
	40 "	26 "
	67 "	< 10 "
	310 "	3 "

Control Microbiológico



Bacterias. ■

Hongos. □

Observaciones

MN 127
 Complemento alimenticio
 en polvo.

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
 Bacterias Hongos

Clave.

I. Envases Vacios

II. Medio Ambiente
 de las Etapas
 del Proceso.

Surtido de
 Materias Primas

Depto. de Polvos

Acondicionamiento.

III. Envases con
 Producto.

IV. Envases con
 Producto.

Muestras de Reten-
 ción. año. 1970

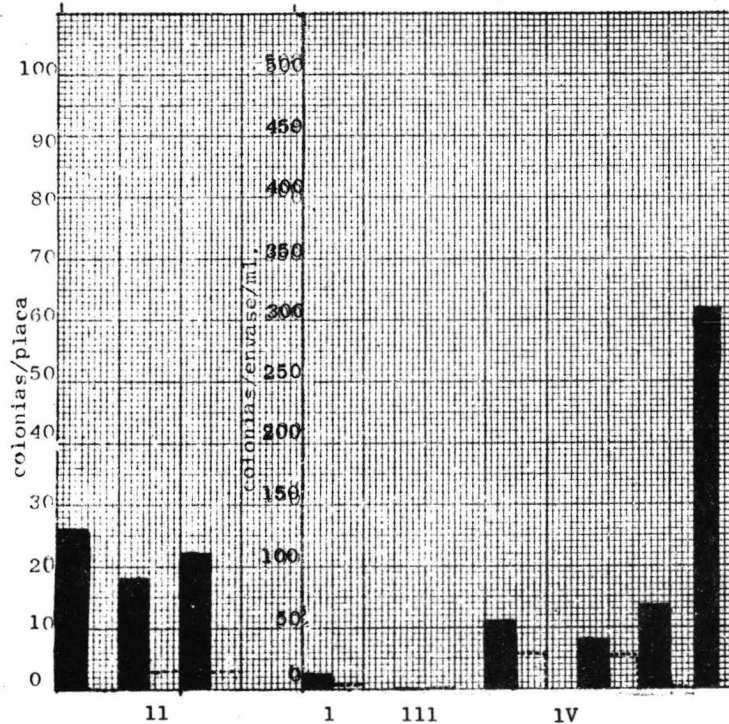
1971

1972


1973

	9 col/fco	4 col/Fco
I. Envases Vacios		
II. Medio Ambiente de las Etapas del Proceso.		
Surtido de Materias Primas	34 col/placa	1 col/placa
Depto. de Polvos	17 "	2 "
Acondicionamiento.	25 "	1 "
III. Envases con Producto.	100 col/g	1 col/g
IV. Envases con Producto.		
Muestras de Retención. año. 1970	60 col/g	29 col/g
1971	40 "	26 "
1972	67 "	< 10 "
1973	310 "	3 "

Control Microbiológico



Bacterias. 

Hongos. 

Observaciones

MN 126

Complemento, alimenticio
en polvo.

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
Bacterias Hongos

Clave.

I. Envases Vacios

7 col/Fco

2 col/Fco

II. Medio Ambiente
de las Etapas
del Proceso.

Surtido de
Materias Primas

26 col/placa

0 col/placa

Depto. de Polvos

18 "

3 "

Acondicionamiento.

22 "

3 "

III. Envases con
Producto.

< 0 col/g

< 10 col/g

IV. Envases con
Producto.

Muestras de Reten-
ción.

año. 1970

60 col/g

29 col/g

1971

40 "

26 "

1972

67 "

< 10 "

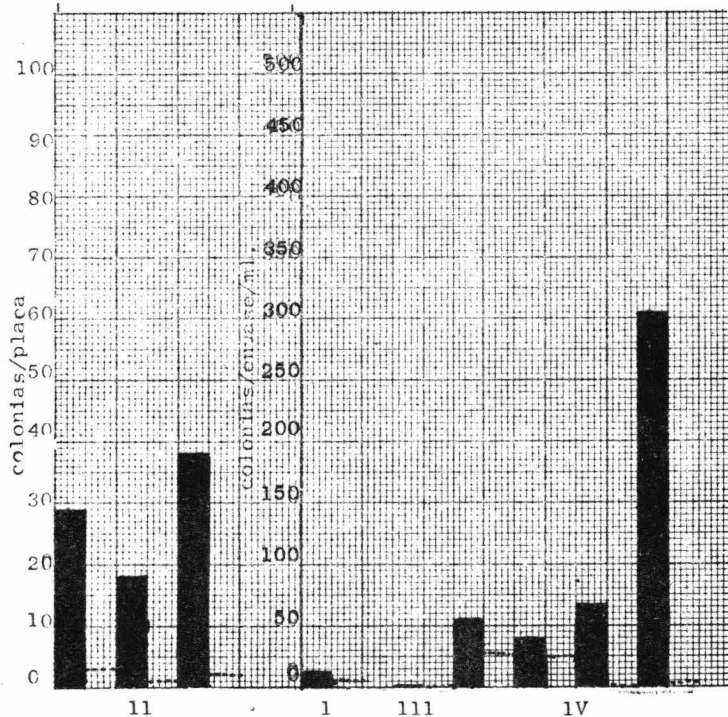
1973

310 "

3 "

I. Envases Vacios	7 col/Fco	2 col/Fco
II. Medio Ambiente de las Etapas del Proceso.		
Surtido de Materias Primas	26 col/placa	0 col/placa
Depto. de Polvos	18 "	3 "
Acondicionamiento.	22 "	3 "
III. Envases con Producto.	< 0 col/g	< 10 col/g
IV. Envases con Producto.		
Muestras de Reten- ción.		
año. 1970	60 col/g	29 col/g
1971	40 "	26 "
1972	67 "	< 10 "
1973	310 "	3 "

Control Microbiológico



Bacterias. ■
Hongos. □

Observaciones

MN 125

Complemento alimenticio
en polvo.

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
Bacterias Hongos

Clave.

I. Envases Vacíos

II. Medio Ambiente
de las Etapas
del Proceso.

Surtido de
Materias Primas

Depto. de Polvos

Acondicionamiento.

III. Envases con
Producto.

IV. Envases con
Producto.
Muestras de Retención.
año. 1970

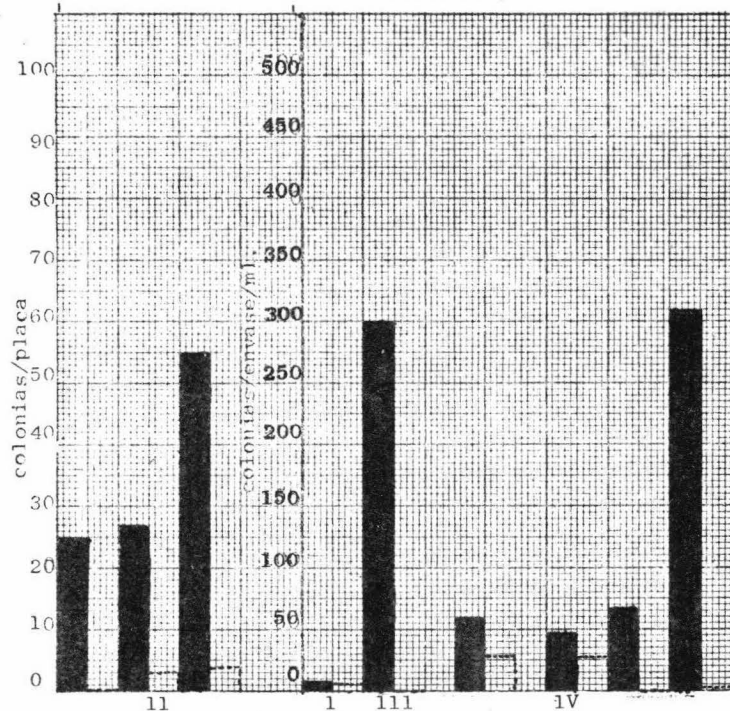
1971

1972

1973

	8 col/Fco	3 col/Fco
	29col/placa	3col/placa
	18 "	1 "
	38 "	2 "
	< 0 col/g	< 10 col/g
	60col/g	29 col/g
	40 "	26 "
	67 "	< 10 "
	310 "	3 "

Control Microbiológico



Bacterias.
 Hongos.

Observaciones MN 47
Complemento alimenticio
en polvo.

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
 Bacterias# Hongos

Clave.

I. Envases Vacios

II. Medio Ambiente
 de las Etapas
 del Proceso.

Surtido de
 Materias Primas

Depto. de Polvos

Acondicionamiento.

III. Envases con
 Producto.

IV. Envases con
 Producto.

Muestras de Retención.
 año. 1970

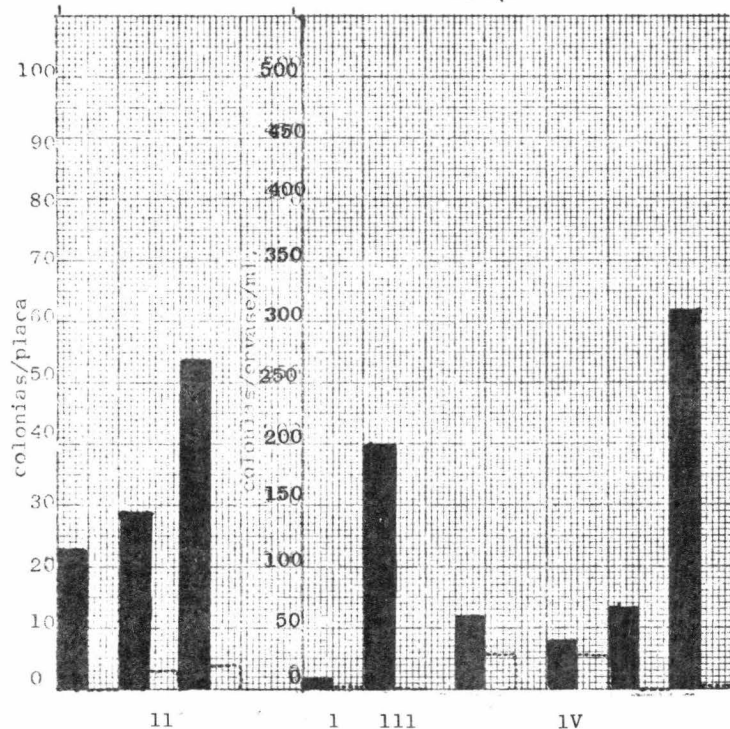
1971

1972

1973

9 col/Fco	6 col/Fco
25 col/placa	0 col/placa
27 "	3 "
55 "	4 "
300 col/g	< 10 col/g
60 col/g	29 col/g
47 "	26 "
67 "	< 10 "
310 "	3 "

Control Microbiológico



Bacterias. ■
Hongos. □

Observaciones MN45
Complemento alimenticio
en polvo.

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
Bacterias Hongos

Clave.

I. Envases Vacios

10 col/Fco	3 col/Fco
------------	-----------

II. Medio Ambiente
de las Etapas
del Proceso.

Surtido de
Materias Primas

23 col/placa	0 col/placa
--------------	-------------

Depto. de Polvos

29 "	3 "
------	-----

Acondicionamiento.

54 "	4 "
------	-----

III. Envases con
Producto.

200 col/g	< 0 col/g
-----------	-----------

IV. Envases con
Producto.

Muestras de Retención.
año. 1970

60 col/g	29 col/g
----------	----------

1971

40 "	26 "
------	------

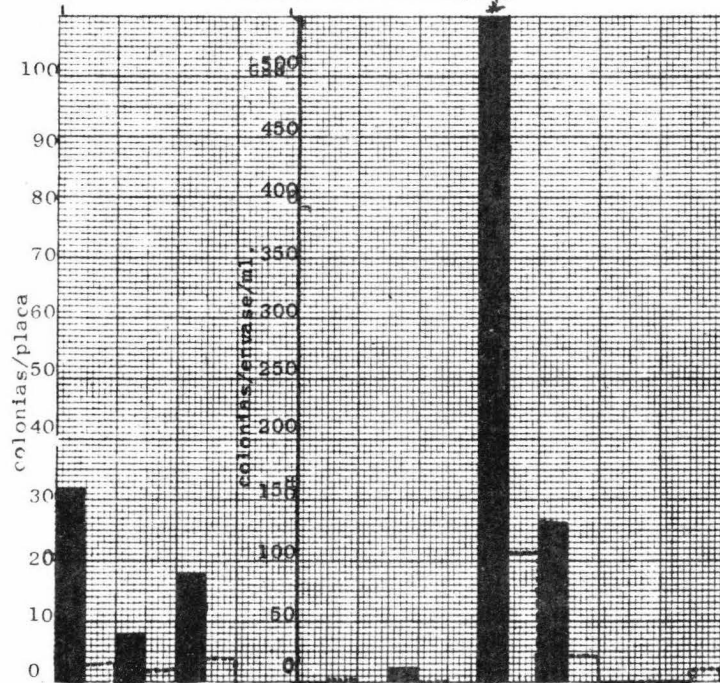
1972

67 "	< 10 "
------	--------

1973

310 "	3 "
-------	-----

Control Microbiológico



Bacterias.
Hongos.

Observaciones

M.N 291

Suspensión Coloin-Pectina
con antibiotico.

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
Bacterias Hongos

Clave.

I. Envases Vacios

II. Medio Ambiente
de las Etapas
del Proceso.

Surtido de
Materias Primas

Depto. de Líquidos.

Acondicionamiento.

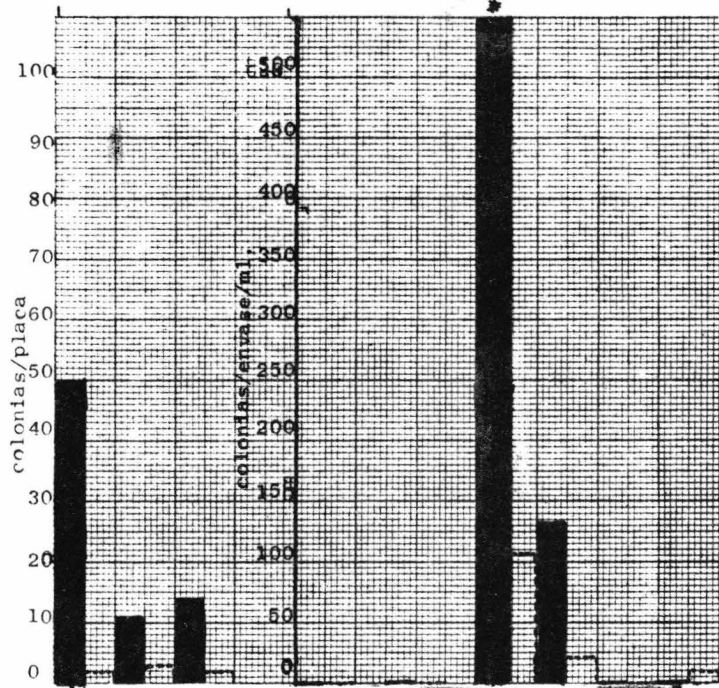
III. Envases con
Producto.

IV. Envases con
Producto.
Muestras de Reten-
ción.

año. 1970
1971
1972
1973

	< 3 col/Fco	3 col/Fco.
I. Envases Vacios		
II. Medio Ambiente de las Etapas del Proceso.		
Surtido de Materias Primas	32 col/placa	3 col/placa
Depto. de Líquidos.	8 "	2 "
Acondicionamiento.	18 "	4 "
III. Envases con Producto.	11 col/ml	< 10 col/ml
IV. Envases con Producto. Muestras de Retención.		
año. 1970	580 col/ml	106 col/ml
1971	134 "	21 "
1972	< 100 "	< 10 "
1973	< 100 "	10 "

Control Microbiológico



Bacterias.
Hongos.

Observaciones

MN 290
Suspensión Caolin-Pectina
con antibiotico.

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
Bacterias Hongos

Clave.

I. Envases Vacios

II. Medio Ambiente
de las Etapas
del Proceso.

Surtido de
Materias Primas

Depto. de Líquidos

Acondicionamiento.

III. Envases con
Producto.

IV. Envases con
Producto.

Muestras de Reten-
ción. año. 1970

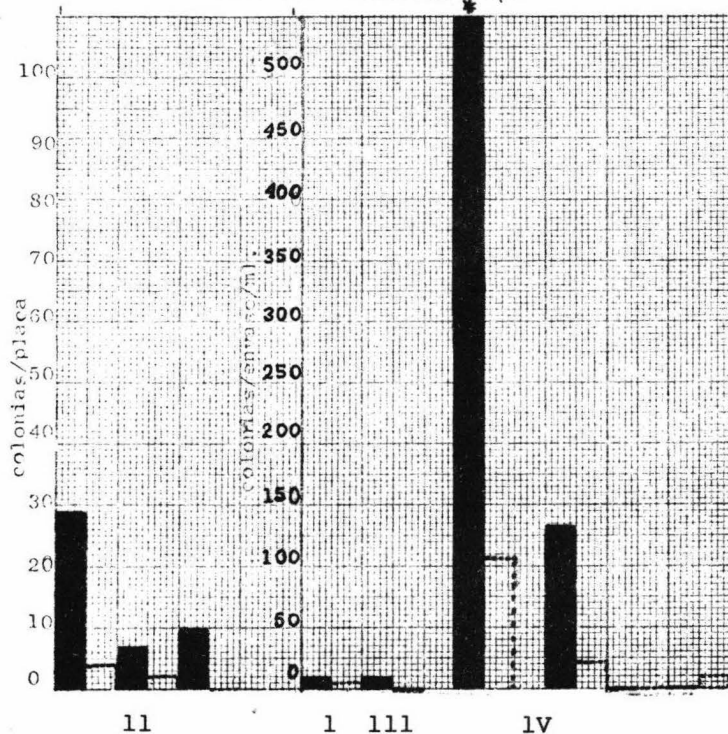
1971

1972

1973

	< 3 col/Env	< 3 col/Env
I. Envases Vacios	< 3 col/Env	< 3 col/Env
II. Medio Ambiente de las Etapas del Proceso.		
Surtido de Materias Primas	50 col/placa	2 col/placa
Depto. de Líquidos	11 "	3 "
Acondicionamiento.	14 "	2 "
III. Envases con Producto.	< 10 col/ml	< 10 col/ml
IV. Envases con Producto.		
Muestras de Retención. año. 1970	580 col/ml	106 col/ml
1971	134 "	21 "
1972	< 100 "	< 10 "
1973	< 100	10 "

Control Microbiológico



Bacterias.
Hongos.

Observaciones MN 67

Suspension Caolin-Pectina
con antibiotico.

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
Bacterias Hongos

Clave.

I. Envases Vacios

II. Medio Ambiente
de las Etapas
del Proceso.

Surtido de
Materias Primas

Depto. de Líquidos

Acondicionamiento.

III. Envases con
Producto.

IV. Envases con
Producto.

Muestras de Reten-
ción. año. 1970

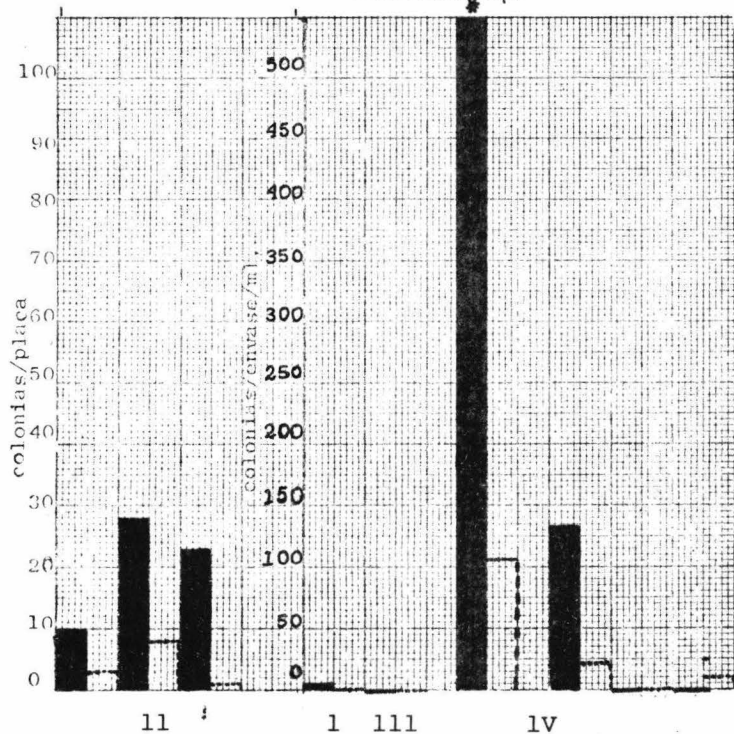
1971

1972

1973

	2 col/Fco	1 col/Fco
I. Envases Vacios		
II. Medio Ambiente de las Etapas del Proceso.		
Surtido de Materias Primas	29 col/placa	4 col/placa
Depto. de Líquidos	7 "	2 "
Acondicionamiento.	10 "	0 "
III. Envases con Producto.	2 col/ml	10 col/ml
IV. Envases con Producto.		
Muestras de Retención. año. 1970	580 col/ml	100 col/ml
1971	134 "	21 "
1972	<100 "	<10 "
1973	<100 "	10 "

Control Microbiológico



Bacterias. ■
Hongos. □

Observaciones

MN68

Suspension Caolin-Pectina
con antibiotico.

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
Bacterias Hongos

Clave.

I. Envases Vacios

II. Medio Ambiente
de las Etapas
del Proceso.

Surtido de
Materias Primas

Depto. de Líquidos

Acondicionamiento.

III. Envases con
Producto.

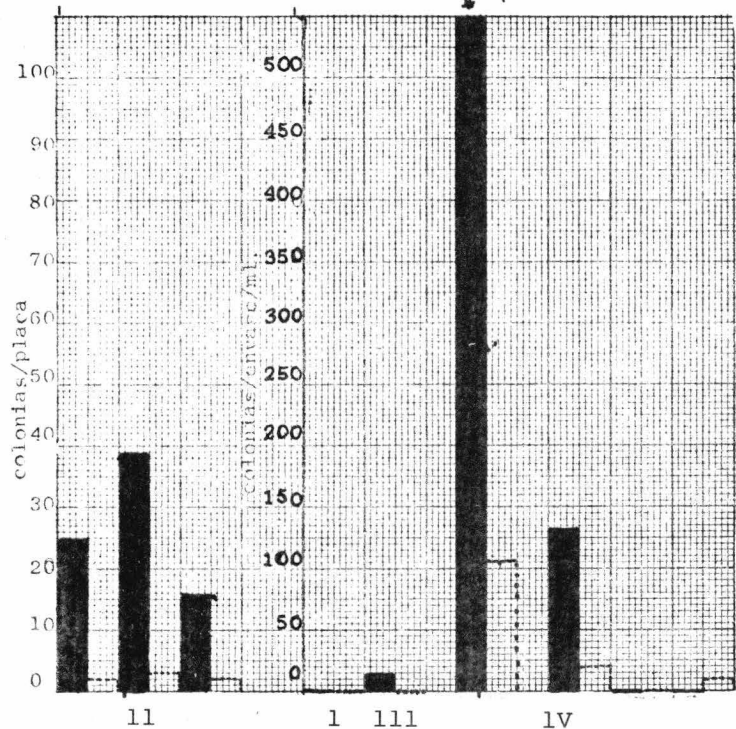
IV. Envases con
Producto.

Muestras de Reten-
ción.

año. 1970
1971
1972
1973

	1 col/Fco	3 col/Fco
I. Envases Vacios		
II. Medio Ambiente de las Etapas del Proceso.		
Surtido de Materias Primas	10 col/placa	3 col/placa
Depto. de Líquidos	28 "	8 "
Acondicionamiento.	23 "	1 "
III. Envases con Producto.	100 col/ml	10 col/ml
IV. Envases con Producto.		
Muestras de Retención.		
año. 1970	580 col/ml	106 col/ml
1971	134 "	21 "
1972	100 "	10 "
1973	100 "	10 "

Control Microbiológico



Bacterias. ■
Hongos.

Observaciones

MN 234

Suspension Caolin-Pectina
con antibiotico.

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
Bacterias Hongos

Clave.

I. Envases Vacios

II. Medio Ambiente
de las Etapas
del Proceso.

Surtido de
Materias Primas

Depto. de Líquidos:

Acondicionamiento.

III. Envases con
Producto.

IV. Envases con
Producto.

Muestras de Reten-
ción. año. 1970

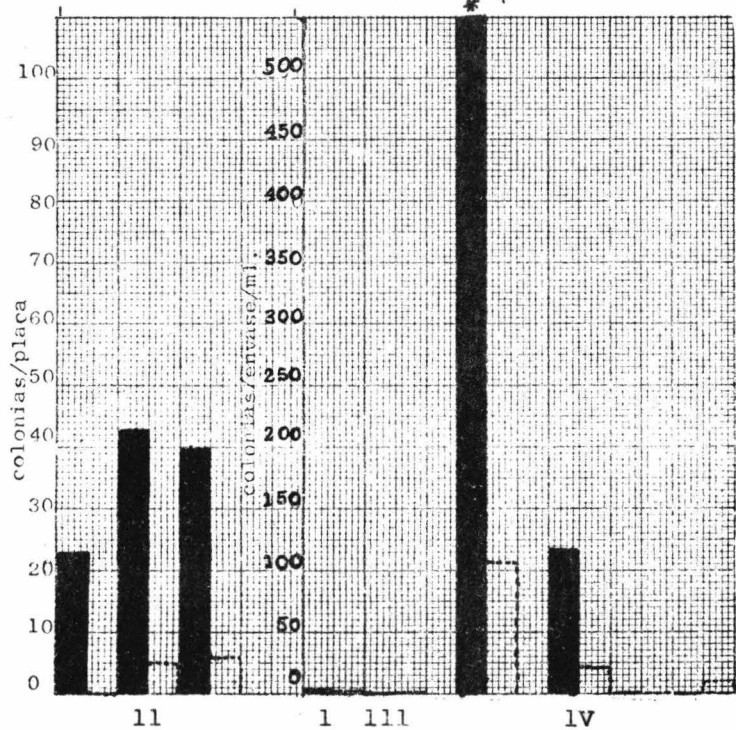
1971

1972

1973

	3 col/Fco	3 col/Fco
I. Envases Vacios		
II. Medio Ambiente de las Etapas del Proceso.		
Surtido de Materias Primas	25 col/placa	2 col/placa
Depto. de Líquidos:	39 "	3 "
Acondicionamiento.	16 "	2 "
III. Envases con Producto.	3 col/ml	< 10 col/ml
IV. Envases con Producto.		
Muestras de Retención. año. 1970	580 col/ml	105 col/ml
1971	134 "	21 "
1972	< 100 "	< 10 "
1973	< 100 "	10 "

Control Microbiológico



Bacterias.

Hongos.

Observaciones

MN 194

Suspension Caolin-Pectina
con antibiotico.

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
Bacterias Hongos

Clave.

I. Envases Vacios

II. Medio Ambiente
de las Etapas
del Proceso.

Surtido de
Materias Primas

Depto. de Líquidos.

Acondicionamiento.

III. Envases con
Producto.

IV. Envases con
Producto.

Muestras de Reten-
ción. año. 1970

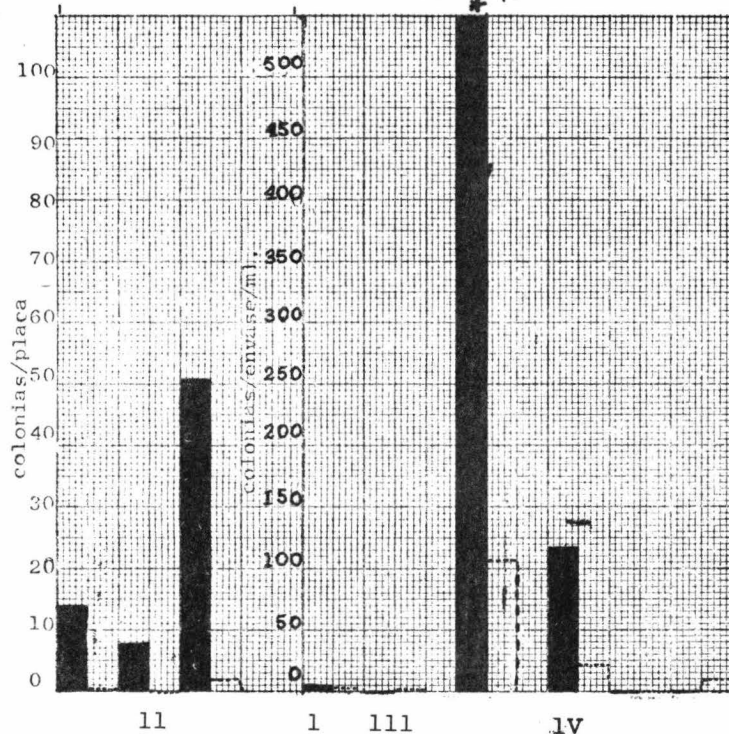
1971

1972

1973

	Bacterias	Hongos
I. Envases Vacios	4 col/Fco	1 col/Fco
II. Medio Ambiente de las Etapas del Proceso.		
Surtido de Materias Primas	23col/placa	0col/ml
Depto. de Líquidos.	43 "	5 "
Acondicionamiento.	40 "	6 "
III. Envases con Producto.	100col/ml	1 col/ml
IV. Envases con Producto.		
Muestras de Retención. año. 1970	580col/ml	106col/ml
1971	134 "	21 "
1972	<100 "	<10 "
1973	<100 "	10 "

Control Microbiológico



Bacterias.
Hongos.

Observaciones

MN 190

Suspension Caolin-Pectina
con antibiotico.

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
Bacterias Hongos

Clave.

I. Envases Vacios

II. Medio Ambiente
de las Etapas
del Proceso.

Surtido de
Materias Primas

Depto. de Líquidos:

Acondicionamiento.

III. Envases con
Producto.

IV. Envases con
Producto.

Muestras de Reten-
ción. año. 1970

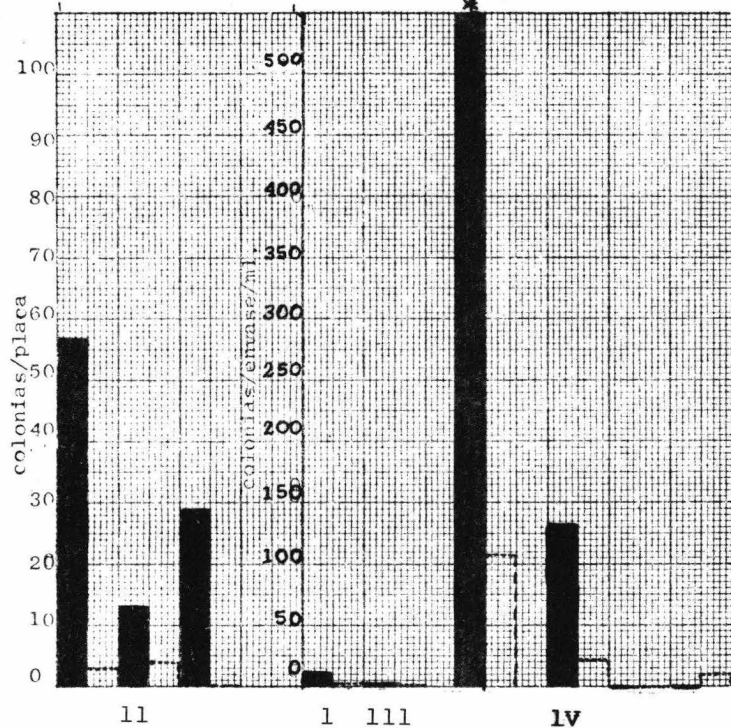
1971

1972

1973

	5 col/Fco	3 col/Fcol
I. Envases Vacios	5 col/Fco	3 col/Fcol
II. Medio Ambiente de las Etapas del Proceso.		
Surtido de Materias Primas	14 col/placa	1 col/placa
Depto. de Líquidos:	8 "	0 "
Acondicionamiento.	51 "	2 "
III. Envases con Producto.	100 col/ml	2 col/ml
IV. Envases con Producto.		
Muestras de Reten- ción. año. 1970	580 col/ml	106 col/ml
1971	134 "	21 "
1972	<100 "	<10 "
1973	<100 "	10 "

Control Microbiológico



Bacterias. ■
Hongos. □

Observaciones

MN 233

Suspension Caolin-Pectina
con antibiotico.

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
Bacterias Hongos

Clave.

I. Envases Vacios

II. Medio Ambiente
de las Etapas
del Proceso.

Surtido de
Materias Primas

Depto. de Líquidos.

Acondicionamiento.

III. Envases con
Producto.

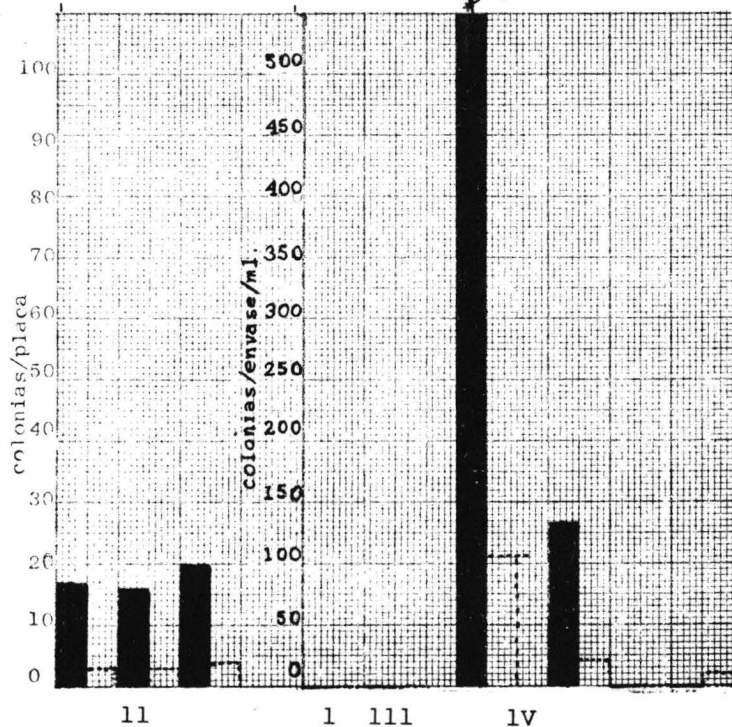
IV. Envases con
Producto.

Muestras de Reten-
ción.

año. 1970
1971
1972
1973

	11 col/Fco	3 col/Fco
I. Envases Vacios		
II. Medio Ambiente de las Etapas del Proceso.		
Surtido de Materias Primas	57 col/placa	3 col/placa
Depto. de Líquidos.	13 "	4 "
Acondicionamiento.	29 "	0 "
III. Envases con Producto.	3 col/ml	1 col/ml
IV. Envases con Producto.		
Muestras de Retención.		
año. 1970	580 col/ml	106 col/ml
1971	134 "	21 "
1972	<100 "	<10 "
1973	<100 "	10 "

Control Microbiológico



Bacterias.

Hongos.

Observaciones

MN 174

Suspension Caolin-Pectina
con antibiotico.

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
Bacterias Hongos

Clave.

I. Envases Vacios

II. Medio Ambiente
de las Etapas
del Proceso.

Surtido de
Materias Primas

Depto. de Líquidos.

Acondicionamiento.

III. Envases con
Producto.

IV. Envases con
Producto.

Muestras de Reten-

-ción. año. 1970

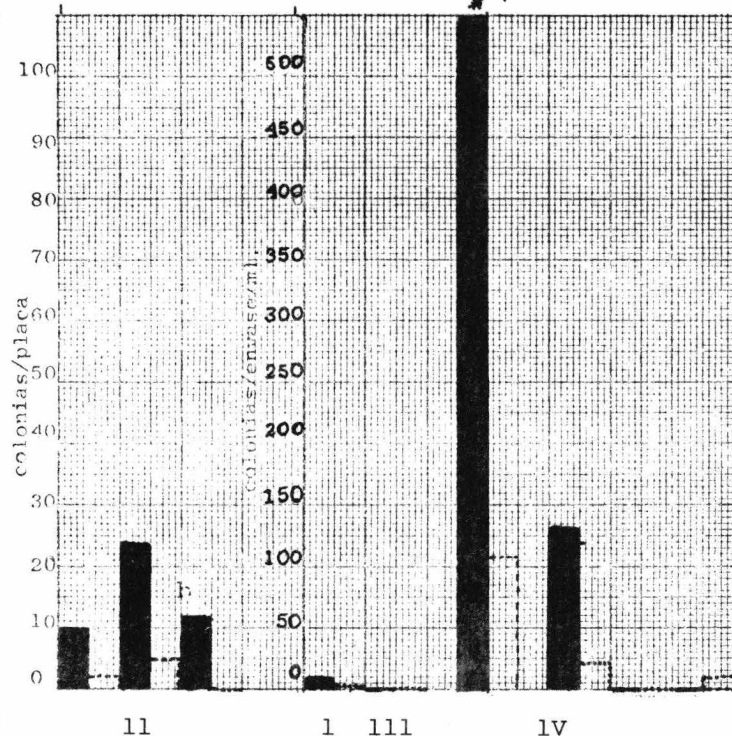
1971

1972

1973

	3 col/Fco	3 col/Fco
I. Envases Vacios		
II. Medio Ambiente de las Etapas del Proceso.		
Surtido de Materias Primas	17 col/placa	3 col/placa
Depto. de Líquidos.	16 "	3 "
Acondicionamiento.	20 "	4 "
III. Envases con Producto.	100 col/ml	10 col/ml
IV. Envases con Producto.		
Muestras de Retención. año. 1970	580 col/ml	106 col/ml
1971	134 "	21 "
1972	<100 "	<10 "
1973	<100 "	10 "

Control Microbiológico



Bacterias.
Hongos.

Observaciones

MN 69

Suspension Caolin-Pectina
con antibiotico.

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
Bacterias Hongos

Clave.

I. Envases Vacios

II. Medio Ambiente
de las Etapas
del Proceso.

Surtido de
Materias Primas

Depto. de Líquidos.

Acondicionamiento.

III. Envases con
Producto.

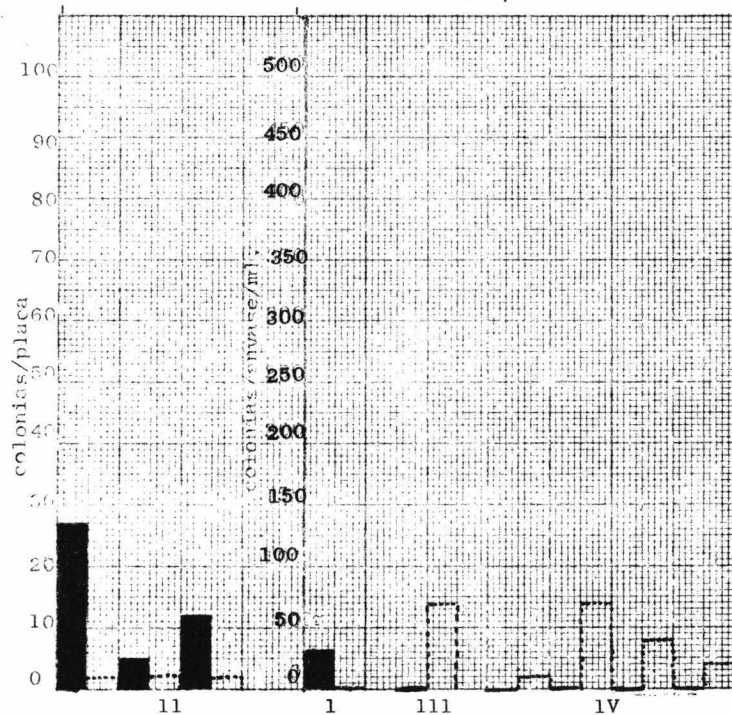
IV. Envases con
Producto.

Muestras de Reten-
ción.

año. 1970
1971
1972
1973

	10 col/Fco	2 col/Fco
I. Envases Vacios		
II. Medio Ambiente de las Etapas del Proceso.		
Surtido de Materias Primas	10 col/placa	3 col/placa
Depto. de Líquidos.	24 "	5 "
Acondicionamiento.	12 "	0 "
III. Envases con Producto.	<100 col/ml	<10 col/ml
IV. Envases con Producto.		
Muestras de Retención.	580 col/ml	106 col/ml
	134 "	21 "
	<100 "	<10 "
	<100 "	10 "

Control Microbiológico



Bacterias.
Hongos.

Observaciones

MN113

capsulas con antibiotico
envases vacios 10 fcos.

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
Bacterias Hongos

Clave.

I. Envases Vacios

II. Medio Ambiente
de las Etapas
del Proceso.

Surtido de
Materias Primas

Depto. de Cápsulas

Acondicionamiento.

III. Envases con
Producto.

IV. Envases con
Producto.

Muestras de Reten-
ción. año. 1970

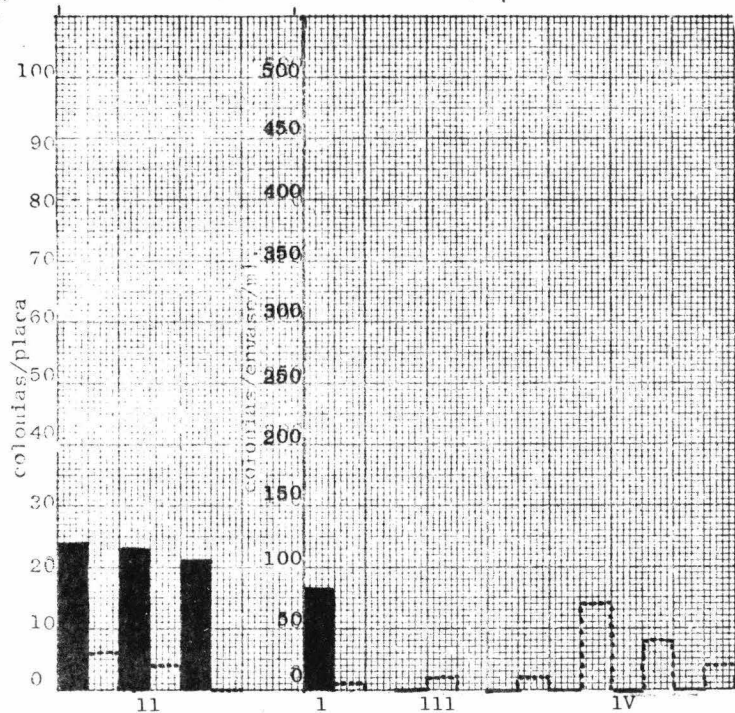
1971

1972

1973

	32 col/Fco	1 col//Fco
I. Envases Vacios	32 col/Fco	1 col//Fco
II. Medio Ambiente de las Etapas del Proceso.		
Surtido de Materias Primas	25col/placa	2col/placa
Depto. de Cápsulas	5 "	2 "
Acondicionamiento.	12 "	2 "
III. Envases con Producto.	< 100 col/cap	70 col/cap
IV. Envases con Producto.		
Muestras de Reten- ción. año. 1970	< 100 col/cap	10 col/cap
1971	< 100 "	70 "
1972	< 100 "	40 "
1973	< 100 "	20 "

Control Microbiológico



Bacterias.

Hongos.

Observaciones

MN 343

Cápsulas con antibiotico.

Envases vacios 10 fcos.

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
Bacterias Hongos

Clave.

I. Envases Vacios

83 col/Fco

1 col/Fco

II. Medio Ambiente
de las Etapas
del Proceso.

Surtido de
Materias Primas

24 col/placa

6 col/placa

Depto. de Cápsulas

23 "

4 "

Acondicionamiento.

21 "

0 "

III. Envases con
Producto.

< 100 col/ml

10 col/ml

IV. Envases con
Producto.

Muestras de Reten-
ción.

año. 1970

< 100 col/cap

10 col/cap

1971

< 100 "

70 "

1972

< 100 "

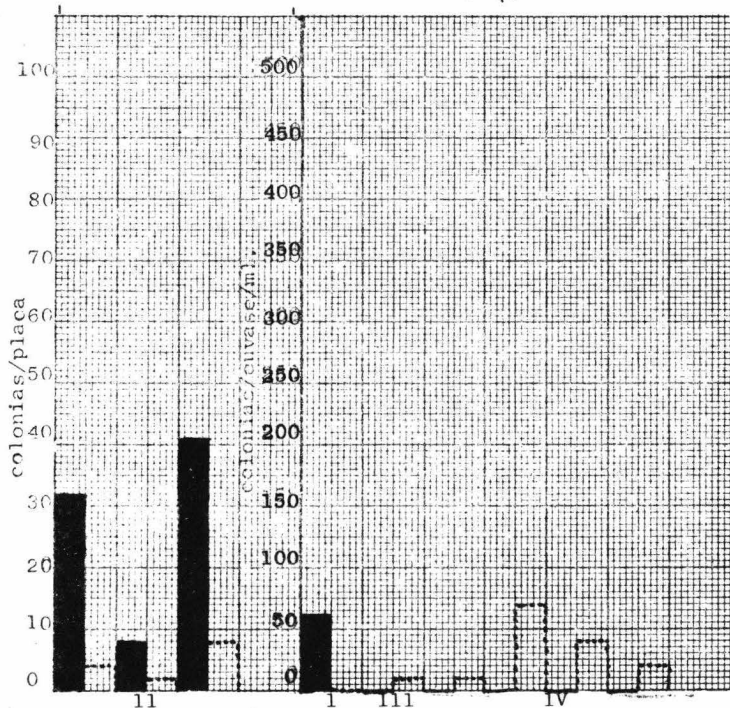
40 "

1973

< 100 "

20 "

Control Microbiológico



Bacterias.

Hongos.

Observaciones

MN 245

Cápsulas con antibiotico.

envases vacios 10 fcos.

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
Bacterias Hongos

Clave.

I. Envases Vacios

II. Medio Ambiente
de las Etapas
del Proceso.

Surtido de
Materias Primas

Depto. de Cápsulas

Acondicionamiento.

III. Envases con
Producto.

IV. Envases con
Producto.

Muestras de Reten-
ción.

año, 1970

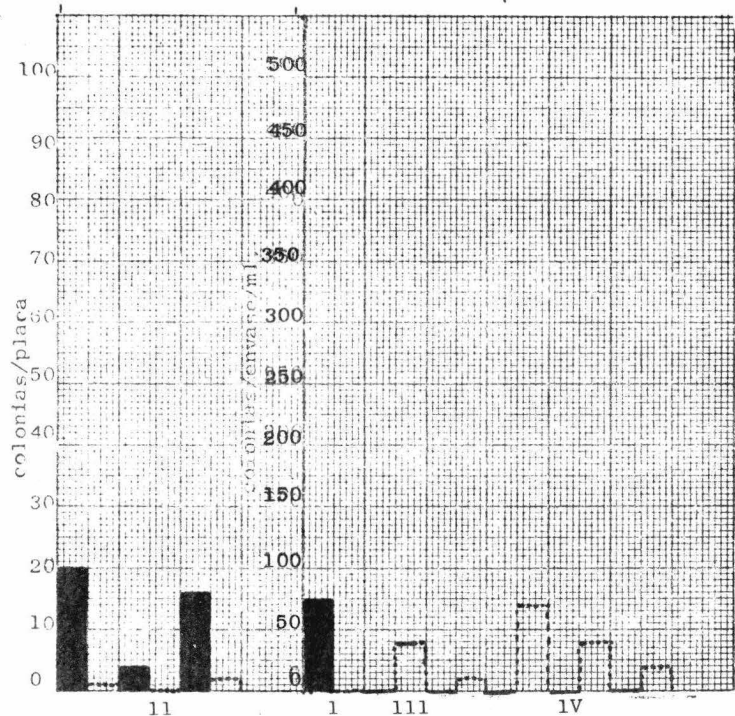
1971

1972

1973

	62 col/Fco	< 10 col/Fco
I. Envases Vacios	62 col/Fco	< 10 col/Fco
II. Medio Ambiente de las Etapas del Proceso.		
Surtido de Materias Primas	32 col/placa	4 col/placa
Depto. de Cápsulas	8 "	2 "
Acondicionamiento.	41 "	8 "
III. Envases con Producto.	< 100 col/cap	10 col/cap
IV. Envases con Producto.		
Muestras de Retención.	< 100 col/cap	10 col/cap
	< 100 "	70 "
	< 100 "	40 "
	< 100 "	20 "

Control Microbiológico



Bacterias.
Hongos.

Observaciones MN 80

cápsulas con antibiotico.
envases vacios 10 fcos.

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
Bacterias Hongos

Clave.

I. Envases Vacios

II. Medio Ambiente
de las Etapas
del Proceso.

Surtido de
Materias Primas

Depto. de Cápsulas

Acondicionamiento.

III. Envases con
Producto.

IV. Envases con
Producto.

Muestras de Reten-
ción. año. 1970

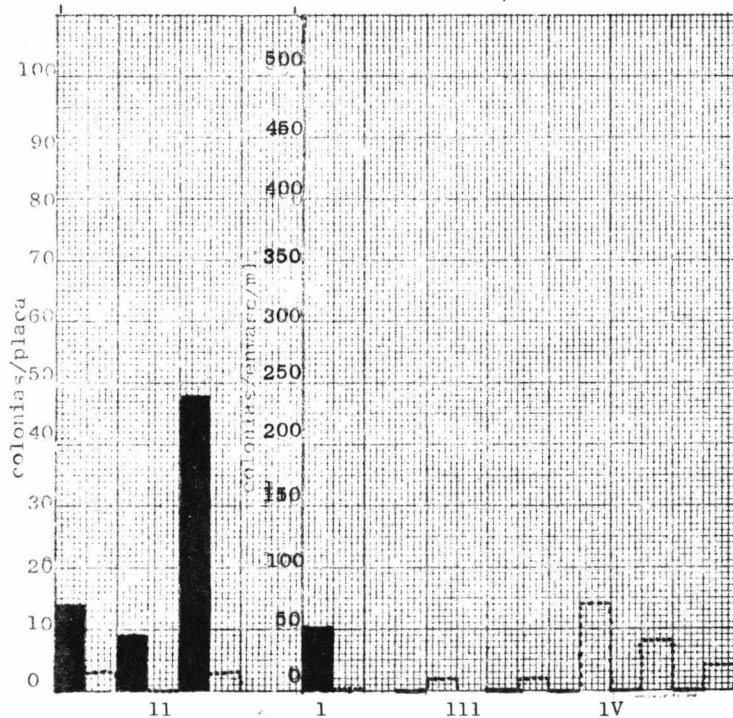
1971

1972

1973

	75 col/Fco	< 10 col/Fco
I. Envases Vacios		
II. Medio Ambiente de las Etapas del Proceso.		
Surtido de Materias Primas	20col/placa	1col/placa
Depto. de Cápsulas	4 "	2 "
Acondicionamiento.	16 "	2 "
III. Envases con Producto.	< 100 col/cap	40 col/cap
IV. Envases con Producto.		
Muestras de Retención. año. 1970	< 100col/cap	10col/cap
1971	< 100 "	70 "
1972	< 100 "	40 "
1973	< 100 "	20 "

Control Microbiológico



Bacterias.

Hongos.

Observaciones

MN 379

capsulas con antibiotico.

envases vacios 10 fcos.

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
Bacterias Hongos

Clave.

I. Envases Vacios

II. Medio Ambiente
de las Etapas
del Proceso.

Surtido de
Materias Primas

Depto. de Cápsulas

Acondicionamiento.

III. Envases con
Producto.

IV. Envases con
Producto.

Muestras de Reten-
ción. año. 1970

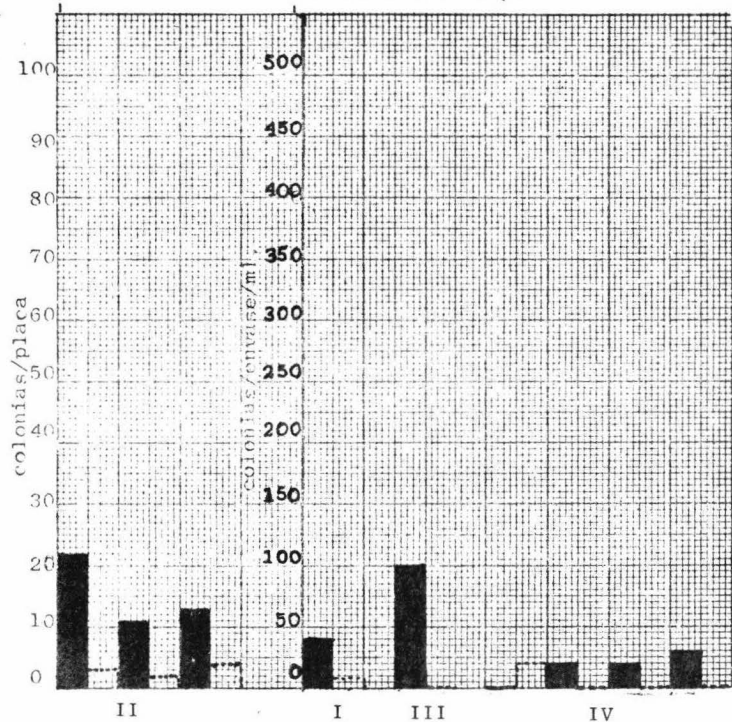
1971

1972

1973

	51 col/Fco	2 col/Fco
I. Envases Vacios	51 col/Fco	2 col/Fco
II. Medio Ambiente de las Etapas del Proceso.	14 col/placa	3 col/placa
Surtido de Materias Primas	9 "	0 "
Depto. de Cápsulas	48 "	3 "
Acondicionamiento.	<100 col/εap	10 col/cap
III. Envases con Producto.		
IV. Envases con Producto.		
Muestras de Retención. año. 1970	<100 col/cap.	10 col/cap
1971	<100 "	70 "
1972	<100 "	40 "
1973	<100 "	20 "

Control Microbiológico



Bacterias. ■
Hongos. ■

Observaciones MN 357
Grageas Multivitaminicas
envases vacios 10 fcos.
Ga.- Grageas

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
Bacterias Hongos

Clave.

I. Envases Vacios

II. Medio Ambiente
de las Etapas
del Proceso.

Surtido de
Materias Primas

Depto. de Grageas

Acondicionamiento.

III. Envases con
Producto.

IV. Envases con
Producto.

Muestras de Retención.
año. 1970

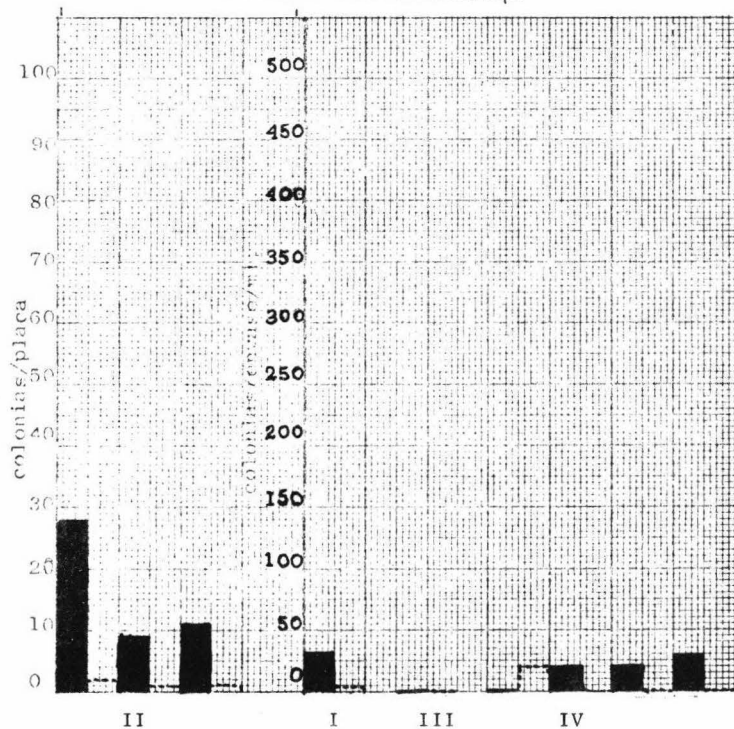
1971

1972

1973

	Bacterias	Hongos
I. Envases Vacios	43 col/Fco	6 col/Fco
II. Medio Ambiente de las Etapas del Proceso.		
Surtido de Materias Primas	22 col/placa	3 col/placa
Depto. de Grageas	11 " "	2 " "
Acondicionamiento.	13 " "	4 " "
III. Envases con Producto.	100 col/Ga	< 10 col/Ga
IV. Envases con Producto.		
Muestras de Retención. año. 1970	< 100 col/Ga	20 col/Ga
1971	20 " "	< 10 " "
1972	20 " "	< 10 " "
1973	30 " "	< 10 " "

Control Microbiológico



Bacterias. ■
Hongos. □

Observaciones

MN 251

Grageas Multivitaminicas

envases vacios 10 fcos.

Ga.- Grageas

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
Bacterias Hongos

Clave.

I. Envases Vacios

II. Medio Ambiente
de las Etapas
del Proceso.

Surtido de
Materias Primas

Depto. de Grageas

Acondicionamiento.

III. Envases con
Producto.

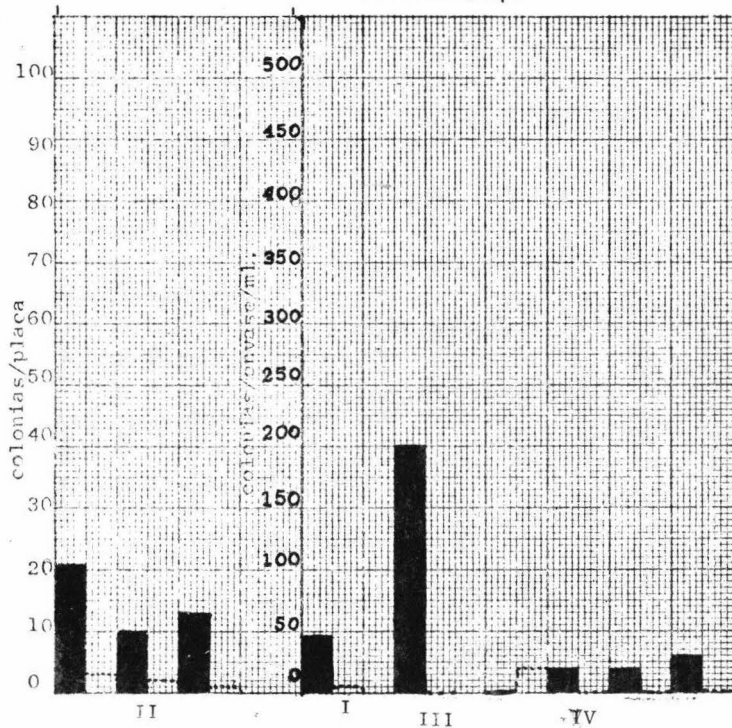
IV. Envases con
Producto.

Muestras de Reten-
ción.

año. 1970
1971
1972
1973

	33 col/Fco	3 col/Fco
I. Envases Vacios		
II. Medio Ambiente de las Etapas del Proceso.		
Surtido de Materias Primas	28 col/placa	2 col/placa
Depto. de Grageas	9 "	1 "
Acondicionamiento.	11 "	1 "
III. Envases con Producto.	< 100 col/Ga	< 10 col/Ga
IV. Envases con Producto.		
Muestras de Retención.	100 col/Ga	20 col/Ga
1970	20 "	< 10 "
1971	20 "	< 10 "
1972	30 "	< 10 "
1973	30 "	< 10 "

Control Microbiológico



Bacterias. ■
 Hongos. ▨

Observaciones MN 219
 Grageas Multivitaminicas
 envases vacios 10 fcos.
 Ga.- Grageas

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
 Bacterias Hongos

Clave.

I. Envases Vacios

II. Medio Ambiente
 de las Etapas
 del Proceso.

Surtido de
 Materias Primas

Depto. de Grageas

Acondicionamiento.

III. Envases con
 Producto.

IV. Envases con
 Producto.

Muestras de Reten-
 ción. año. 1970

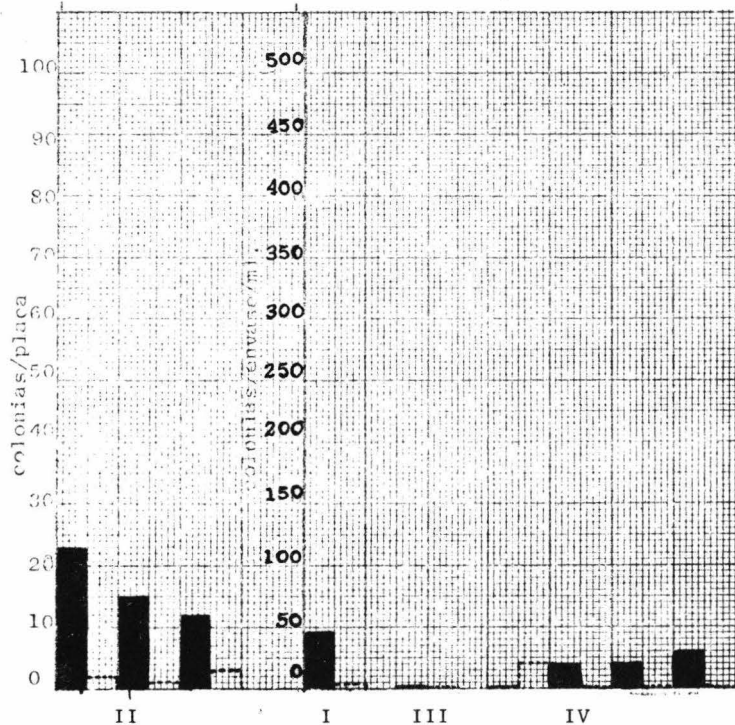
1971

1972

1973

	48 col/Fco	3 col/Fco
I. Envases Vacios		
II. Medio Ambiente de las Etapas del Proceso.		
Surtido de Materias Primas	21 col/placa	3 col/placa
Depto. de Grageas	10 " "	2 " "
Acondicionamiento.	13 " "	1 " "
III. Envases con Producto.	200 col/Ga	10 col/Ga
IV. Envases con Producto.		
Muestras de Retención. año. 1970	100 col/Ga	20 col/Ga
1971	20 " "	10 " "
1972	20 " "	10 " "
1973	30 " "	10 " "

Control Microbiológico



Bacterias. ■
Hongos. □

Observaciones

MN 356

Grageas Multivitaminicas
envases vacios 10 fcos
Ga.- Grageas

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
Bacterias Hongos

Clave.

I. Envases Vacios

II. Medio Ambiente
de las Etapas
del Proceso.

Surtido de
Materias Primas

Depto. de Grageas

Acondicionamiento.

III. Envases con
Producto.

IV. Envases con
Producto.

Muestras de Retención.
año, 1970

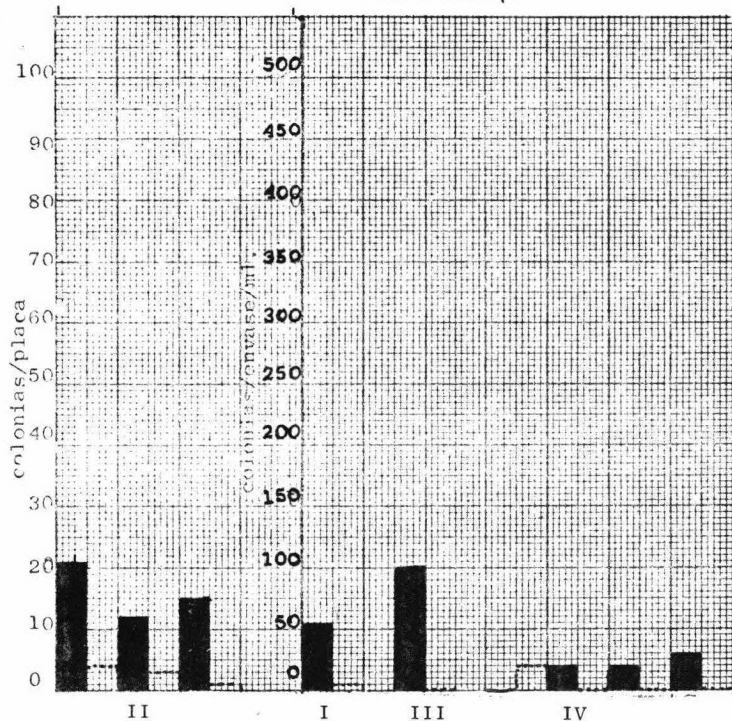
1971

1972

1973

	46 col/Fco	1 col/Fco
I. Envases Vacios		
II. Medio Ambiente de las Etapas del Proceso.		
Surtido de Materias Primas	23 col/placa	2 col/placa
Depto. de Grageas	15 "	1 "
Acondicionamiento.	12 "	3 "
III. Envases con Producto.	100 col/Ga	16 col/Ga
IV. Envases con Producto.		
Muestras de Retención. año, 1970	100 col/Ga	20 col/Ga
1971	20 "	10 "
1972	20 "	10 "
1973	30 "	10 "

Control Microbiológico



Bacterias. ■
Hongos. ▨

Observaciones

MN 220

Grageas Multivitaminicas

envases vacios 10 fcos

Ga.- Grageas

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
Bacterias Hongos

Clave.

I. Envases Vacios

II. Medio Ambiente
de las Etapas
del Proceso.

Surtido de
Materias Primas

Depto. de Grageas

Acondicionamiento.

III. Envases con
Producto.

IV. Envases con
Producto.

Muestras de Retención.

año. 1970

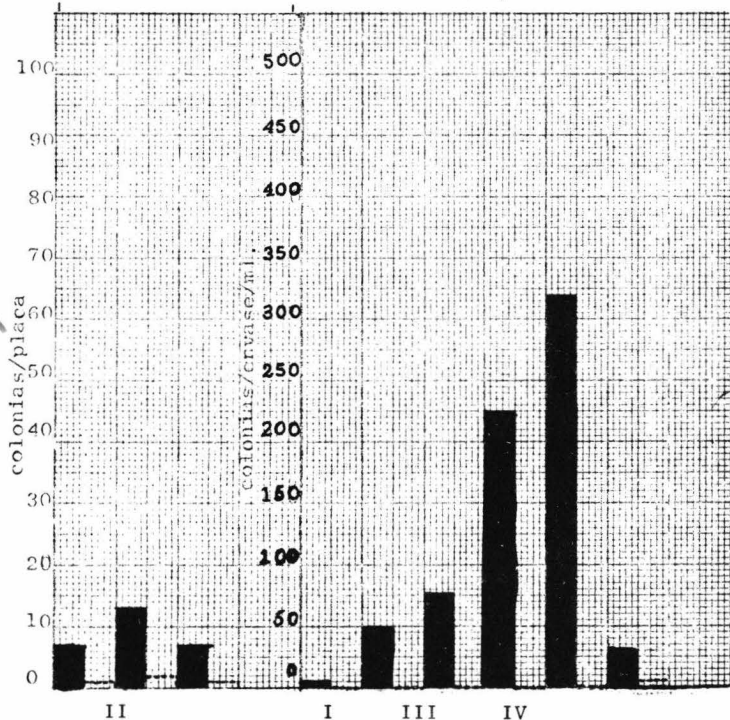
1971

1972

1973

	51 col/Fco	3 col/Fco
I. Envases Vacios		
II. Medio Ambiente de las Etapas del Proceso.		
Surtido de Materias Primas	21 col/placa	4 col/placa
Depto. de Grageas	12 " "	3 " "
Acondicionamiento.	15 " "	1 " "
III. Envases con Producto.	100 col/Ga.	< 10 col/Ga.
IV. Envases con Producto.		
Muestras de Retención.	100 col/Ga	20 col/Ga
año. 1970	20 " "	< 10 " "
1971	20 " "	< 10 " "
1972	20 " "	< 10 " "
1973	30 " "	< 10 " "

Control Microbiológico



Bacterias.
 Hongos.

Observaciones

MN 195
 Suspensión Caolin-Pectina

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
 Bacterias Hongos

Clave.

I. Envases Vacíos

II. Medio Ambiente de las Etapas del Proceso.

Surtido de Materias Primas

Depto. de Líquidos:

Acondicionamiento.

III. Envases con Producto.

IV. Envases con Producto.

Muestras de Retención. año. 1970

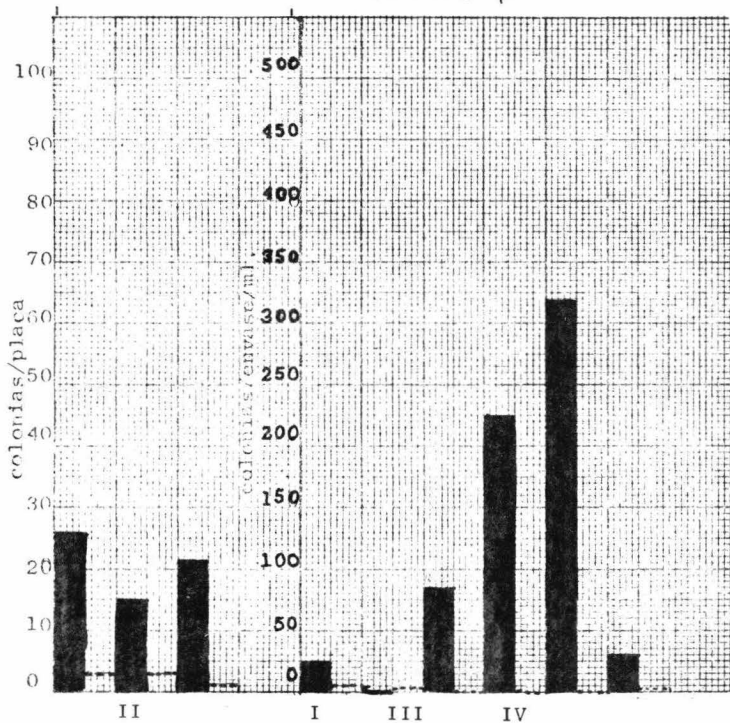
1971

1972

1973

	6 col/Fco	3 col/Fco
I. Envases Vacíos		
II. Medio Ambiente de las Etapas del Proceso.		
Surtido de Materias Primas	7 col/placa	1 col/placa
Depto. de Líquidos:	13 "	2 "
Acondicionamiento.	7 "	1 "
III. Envases con Producto.	50 col/ml	10 col/ml
IV. Envases con Producto.		
Muestras de Retención. año. 1970	86 col/ml	< 10 col/ml
1971	225 "	< 10 "
1972	320 "	< 10 "
1973	33 "	1 "

Control Microbiológico



Bacterias. ■
Hongos. ▨

Observaciones MN177
Suspensión Caolin-Pectina

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
Bacterias Hongos

Clave.

I. Envases Vacios

II. Medio Ambiente de las Etapas del Proceso.

Surtido de Materias Primas

Depto. de Líquidos

Acondicionamiento.

III. Envases con Producto.

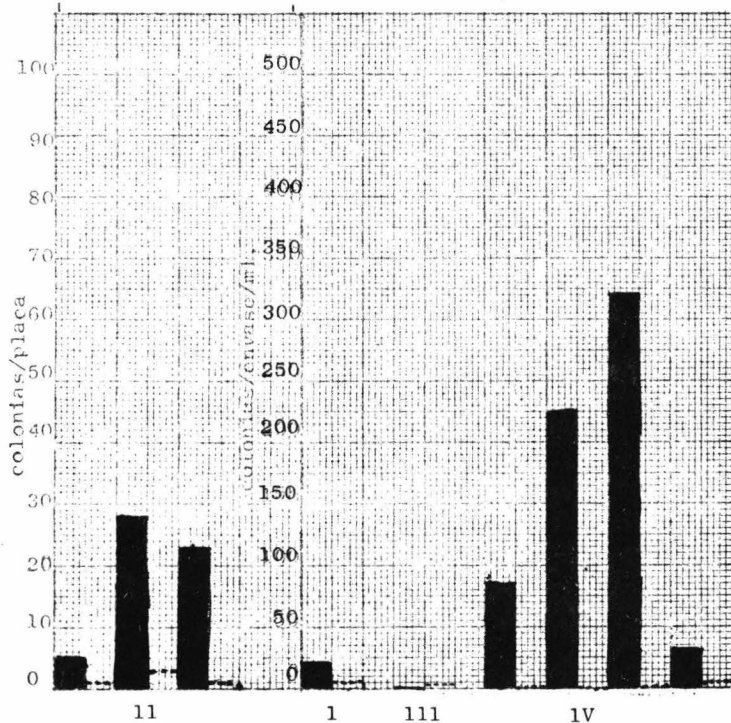
IV. Envases con Producto.

Muestras de Retención.

año. 1970
1971
1972
1973

	27 col/Fco	12 col/Fco
I. Envases Vacios		
II. Medio Ambiente de las Etapas del Proceso.		
Surtido de Materias Primas	26col/placa	3col/placa
Depto. de Líquidos	15 "	3 "
Acondicionamiento.	21 "	1 "
III. Envases con Producto.	100col/ml	20col/ml
IV. Envases con Producto.		
Muestras de Retención.	86col/ml	< 10col/ml
	225 "	< 10 "
	320 "	< 10 "
	33 "	1 "

Control Microbiológico



Bacterias. ■

Hongos. ▨

Observaciones

Suspension
Caolin - Pectina
MN 176

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
Bacterias Hongos

Clave.

I. Envases Vacios

24 col/Fco

9 col/Fco

II. Medio Ambiente
de las Etapas
del Proceso.

Surtido de
Materias Primas

5 col/placa

1 col/placa

Depto. de Líquidos:

28 "

3 "

Acondicionamiento.

23 "

1 "

III. Envases con
Producto.

< 0 col/ml

10 col/ml

IV. Envases con
Producto.

Muestras de Retención.

año. 1970

86 col/ml < 10 col/ml

1971

225 " < 10 "

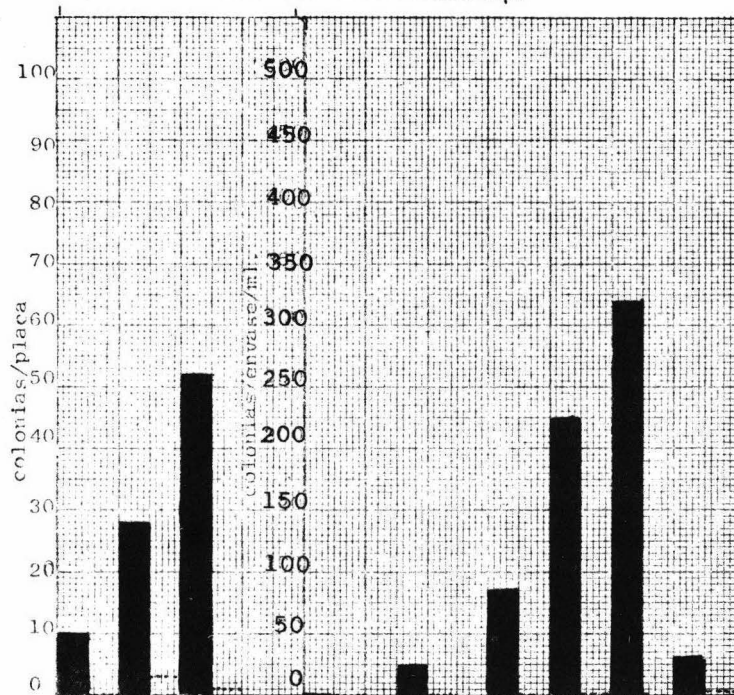
1972

320 " < 10 "

1973

33 " 1 "

Control Microbiológico



Bacterias. ■
Hongos. ■■

Observaciones MN 199
Suspension Caolin-Pectina

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
Bacterias Hongos

Clave.

I. Envases Vacios

< 10 col/Fco < 10col/Fco

II. Medio Ambiente de las Etapas del Proceso.

Surtido de Materias Primas

10 col/placa 0 col/placa

Depto. de Líquidos:

28 " 3 "

Acondicionamiento.

52 " 1 "

III. Envases con Producto.

20 col/ml < 10 col/ml

IV. Envases con Producto.

Muestras de Retención.

año. 1970

86 col/ml < 10 col/ml

1971

225 " < 10 "

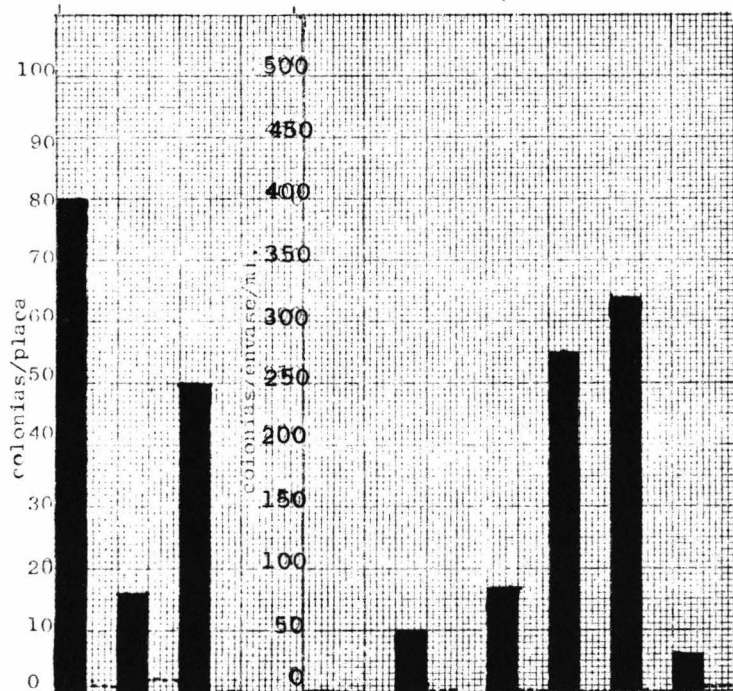
1972

320 " < 10 "

1973

33 " 10 "

Control Microbiológico



Bacterias. ■
Hongos. □

Observaciones

MN 198

Suspension Caolin-Pectina

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
Bacterias Hongos

Clave.

I. Envases Vacios

II. Medio Ambiente
de las Etapas
del Proceso.

Surtido de
Materias Primas

Depto. de Líquidos

Acondicionamiento.

III. Envases con
Producto.

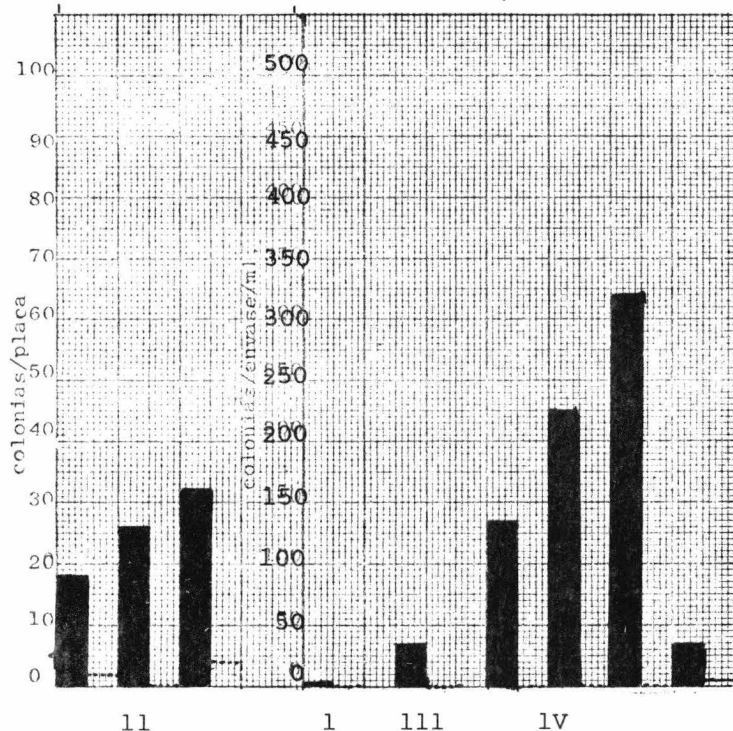
IV. Envases con
Producto.

Muestras de Reten-
ción.

año. 1970
1971
1972
1973

	Bacterias	Hongos
I. Envases Vacios	43 col/fco	< 3 col/fco
II. Medio Ambiente de las Etapas del Proceso.		
Surtido de Materias Primas	80 col/placa	1 col/placa
Depto. de Líquidos	16 "	2 "
Acondicionamiento.	5 "	0 "
III. Envases con Producto.	50 col/ml	< 10 col/ml
IV. Envases con Producto.		
Muestras de Retención.		
año. 1970	86 col/ml	< 10 col/ml
1971	225 "	< 10 "
1972	320 "	< 10 "
1973	33 "	10 "

Control Microbiológico



Bacterias. ■
Hongos. □

Observaciones

MN 200

Suspension Caolin-Pectina

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
Bacterias Hongos

Clave.

I. Envases Vacios

3 col/fco < 3 col/fco

II. Medio Ambiente
de las Etapas
del Proceso.

Surtido de
Materias Primas

18 col/placa 2 col/placa

Depto. de Líquidos

26 " 0 "

Acondicionamiento.

32 " 4 "

III. Envases con
Producto.

30 col/ml < 10 col/ml

IV. Envases con
Producto.
Muestras de Reten-
ción. año. 1970

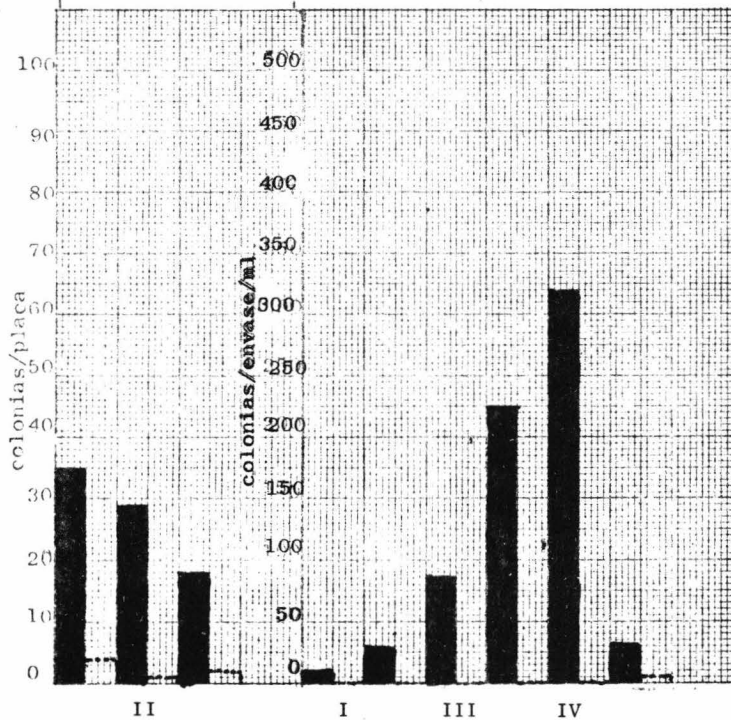
86 col/ml < 10 col/ml

1971 225 " < 10 "

1972 320 " < 10 "

1973 33 " 10 "

Control Microbiológico



Bacterias. ■
Hongos. □

Observaciones

MN 196

Suspensión Caolin-Pectina

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
Bacterias Hongos

Clave.

I. Envases Vacios

II. Medio Ambiente
de las Etapas
del Proceso.

Surtido de
Materias Primas

Depto. de Líquidos.

Acondicionamiento.

III. Envases con
Producto.

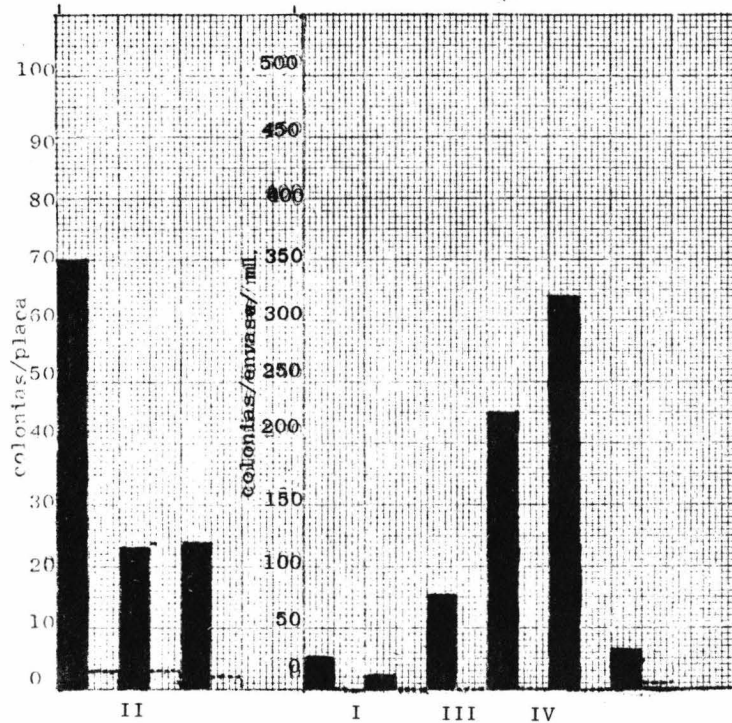
IV. Envases con
Producto.

Muestras de Retención.

año. 1970
1971
1972
1973

	12 col/Fco	3 col/Fco
I. Envases Vacios		
II. Medio Ambiente de las Etapas del Proceso.		
Surtido de Materias Primas	35 col/placa	4 col/placa
Depto. de Líquidos.	29 "	1 "
Acondicionamiento.	18 "	2 "
III. Envases con Producto.	30 col/ml	< 10 col/ml
IV. Envases con Producto.		
Muestras de Retención.	86 col/ml	< 10 col/ml
	225 "	< 10 "
	320 "	< 10 "
	33 "	1

Control Microbiológico



Bacterias. ■
Hongos. □

Observaciones

MN 197

Suspensión Caolín-Pectina

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
Bacterias Hongos

Clave.

I. Envases Vacios

II. Medio Ambiente
de las Etapas
del Proceso.

Surtido de
Materias Primas

Depto. de Líquidos.

Acondicionamiento.

III. Envases con
Producto.

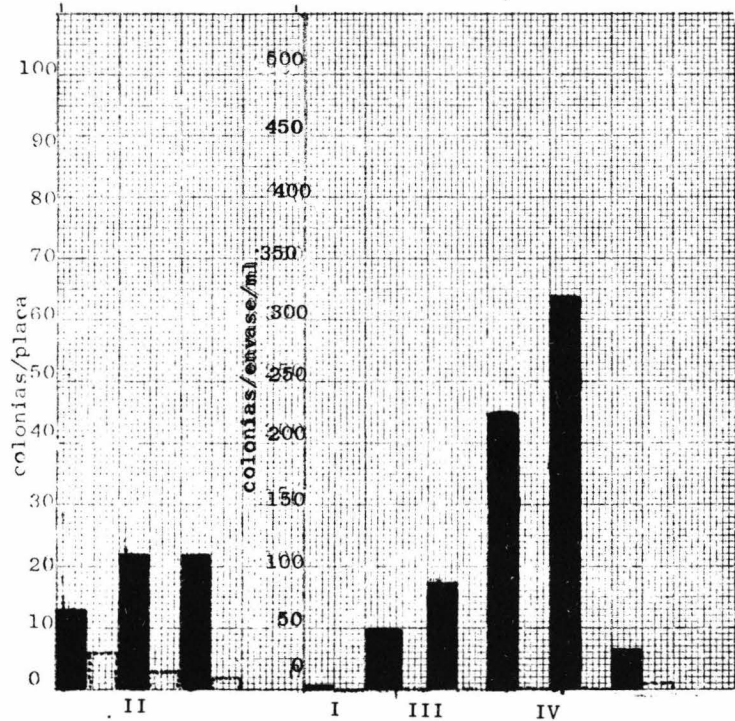
IV. Envases con
Producto.

Muestras de Reten-
ción.

año. 1970
1971
1972
1973

21 col/Fco	< 3 col/Fco
70 col/placa	3 col/placa
23 "	3 "
24 "	2 "
10 col/ml	< 10 col/ml
86 col/ml	< 10 col/ml
225 "	< 10 "
320 "	< 10 "
33 "	1 "

Control Microbiológico



Bacterias. ■
Hongos. ▨

Observaciones

MN 178
Suspensión Caolín- Pectina

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
Bacterias Hongos

Clave.

I. Envases Vacios

II. Medio Ambiente
de las Etapas
del Proceso.

Surtido de
Materias Primas

Depto. de Líquidos

Acondicionamiento.

III. Envases con
Producto.

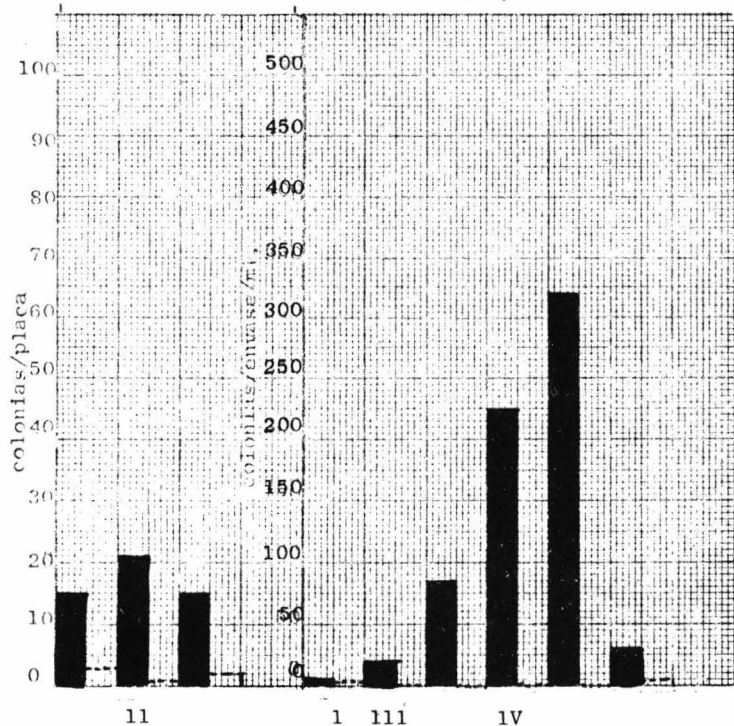
IV. Envases con
Producto.

Muestras de Retención.

año. 1970
1971
1972
1973

3 col/Fco		< 3 col/Fco	
13col/placa		6 col/placa	
22	"	3	"
22	"	2	"
50 col/ml		10 col/ml	
86col/ml		< 10 col/ml	
225	"	< 10	"
320	"	< 10	"
33	"	1	"

Control Microbiológico



Bacterias. ■
Hongos. □

Observaciones

Suspension
Caolin- Pectina
MN 175

Relación Promedio de Colonias de Microorganismos.

Promedio de Colonias
Bacterias Hongos

Clave.

I. Envases Vacios

II. Medio Ambiente
de las Etapas
del Proceso.

Surtido de
Materias Primas

Depto. de Líquidos:

Acondicionamiento.

III. Envases con
Producto.

IV. Envases con
Producto.

Muestras de Reten-
ción.

año. 1970
1971
1972
1973

	6 col/Fco	3 col/Fco
I. Envases Vacios		
II. Medio Ambiente de las Etapas del Proceso.		
Surtido de Materias Primas	15 col/placa	3 col/placa
Depto. de Líquidos:	21 "	1 "
Acondicionamiento.	15 "	2 "
III. Envases con Producto.	20 col/ml	< 0 col/ml
IV. Envases con Producto.		
Muestras de Retención.		
año. 1970	86 col/ml	< 0 col/ml
1971	225 "	< 0 "
1972	320 "	< 0 "
1973	33 "	1 "

COMENTARIOS

Las posibles fuentes de contaminación microbiana en los productos farmacéuticos no estériles, son básicamente las siguientes:

1. Medio ambiente
2. Materias primas
3. Maquinaria y equipo
4. Procedimientos de trabajo
5. Personal

Se inició un estudio para cuantear la contaminación microbiana ambiental en diferentes áreas de manufactura de formas farmacéuticas. Este empezó en diciembre del 73 y terminó en julio del 74.

MEDIO AMBIENTE

El área con el mayor número de colonias viables por placa (NIH)* de exposición, fue el área de acondicionamiento, seguida por el departamento de surtido de materias primas, departamento de líquidos... como se puede apreciar en las correspondientes gráficas.



Las principales causas son:

1. Personal
 - a) Afluencia de personas de otras áreas
 - b) La misma gente que labora en esa área

2. La comunicación con áreas abiertas

* (NIH) medio para hongo y bacterias

Con el objeto de establecer un parámetro de comparación con las áreas de producción, se inició un estudio de la contaminación microbiana ambiental en uno de los pasillos de acceso a la planta. Como se puede apreciar en las gráficas correspondientes, el número de colonias viables de bacterias (promedio mensual) oscila entre 250 y 350 mientras que de hongos 40 colonias.

MATERIAS PRIMAS

La materia prima es un factor que no puede ser controlado fácilmente, pues un proveedor no estará dispuesto a hacer alteraciones a su equipo de producción con tal de que el número de bacterias esté dentro de especificaciones de un determinado laboratorio. Sobre todo si el volúmen de sus ventas no está destinado a estos consumidores.

La materia prima contribuye a la contaminación microbiana por: ✓

1. Llegar contaminada del proveedor
2. Que se contamine por exposición, ya adquirida

La maquinaria y equipo contribuye a la contaminación microbiana por no encontrarse debidamente limpios y sanitizados.

Los procedimientos de trabajo influyen en la contaminación microbiana del material en proceso, por ejemplo: al exponer la materia prima al medio ambiente durante las pesadas o durante la granulación de los polvos. También las temperaturas de secado pueden influir en la reproducción de los microorganismos existentes en las granulaciones.

El personal también es un factor muy importante, pues al no practicar una buena higiene pueden contaminar los productos durante las etapas de manufactura o de acondicionamiento. La contaminación puede ser por el aliento, cabello, manos.

CONCLUSIONES

MEDIDAS PARA MINIMIZAR LA CONTAMINACION MICROBIANA

MEDIO AMBIENTE

1. Se debe restringir la entrada del personal a las áreas de producción y acondicionamiento. Con el objeto de evitar corrientes de aire del exterior conteniendo microorganismos y sus esporas.
2. El aire del sistema de aire acondicionado deberá tener sistema de filtración para eliminar polvo y esporas microbianas.

MATERIAS PRIMAS

1. Convenir con el proveedor que sus materias primas estén dentro de ciertos límites de bacterias y de hongos así como ausencia total de los cuatro microorganismos indeseables mencionados con anterioridad.
2. Evitar que la materia prima se exponga al medio ambiente manteniéndose a su vez en lugar fresco y seco.
3. Para manejar materia prima o producto terminado se recomienda que los operadores porten guantes, tapabocas y cofias.
4. El área de pesado de materias primas de preferencia que esté aislada, libre de corrientes de aire y de tránsito de personal.

5. El agua que se utiliza para suspensiones y jarabes, debe ser filtrada por membranas de filtración microbiológica.
6. Con lo que respecta al material de empaque, convenir con el proveedor una saneada antes de la entrega del mismo, no se pide que sea estéril este material pero sí que cumpla dentro de ciertos límites de microorganismos viables por envase.

MAQUINARIA Y EQUIPO

1. Una limpieza general es importante para controlar el alojamiento de bacterias, y por limpieza general nos referimos a mesas de trabajo, debajo de las mismas, los estantes y cajones. En estos puntos de derrame de productos mezclados con polvo y humedad pueden proporcionar un medio adecuado para el desarrollo de ciertas bacterias. Se lava el equipo con agua y jabón utilizando en ocasiones lija de agua para eliminar materia difícil de quitar. Enjuagar con agua potable y secar con aire pesado a través de filtros bacterianos para eliminar bacterias, esporas microbianas, polvo, gotas de aceite.

Después del secado se recomienda una aspersión de alcohol isopropílico al 70% (27) o con una aspersión de una solución de dióxido de cloro al 5-6% (27).

PROCEDIMIENTOS DE TRABAJO

1. Es importante que el personal que labora en áreas productivas tenga un previo entrenamiento tanto en el aspecto tecnológico como en el microbiológico de la operación.
2. El saneamiento del área de trabajo: pisos, paredes y mesas de trabajo (equipo) todos los días es importante para iniciar las labores con un bajo índice de microorganismos.

PERSONAL

1. El personal que labora en las áreas productivas deberá traer: cofia, tapabocas, así como guantes y uniformes limpios.
2. El personal debe hablar solamente lo necesario durante las manipulaciones de materia prima o productos.
3. Se recomienda que el personal se asee el cabello, manos, uñas, boca y oídos.

BIBLIOGRAFIA

1. Skerman V.B.D.
"The guide to the identification of the genera of bacteria"
The William & Wilkins Co. (1959)
Baltimore 2, Maryland
2. Rohde A. Paul
"Manual de procedimientos de Laboratorio y de productos"
BBL Div. de Becton Dickinson & Co. (1974)
Cockeysville, Maryland
3. The United States Pharmacopeia XVIII
Eighteenth Revision (1970)
4. Jawetz E., Melnick J.L.
"Manual de Microbiología Médica"
4a Edición (1970)
El Manual Moderno SA Mex. 11 DF.
5. Hawker Lilian, Linton Alan
"Microorganisms, function, form and environment"
American Elsevier Pub. Co. Inc. (1971)
6. Pelczar Michael, Reid Roger
"Microbiology"
McGraw Hill Book Co. (1972)
7. Blair John Lennette Edwin
"Manual of Clinical Microbiology"
American Society for microbiology, Bethesda Md. (1970)
8. Difco Manual of Dehydrated Culture Media and Reagents
9th Ed. Difco Labs. Inc.
Detroit 1, Mich.
9. British Pharmacepoeia 1973
10. Bulmann X.
"Method for Microbiological Testing of Nonsterile Pharmaceuticals"
Applied Microbiology, Vol. 16 Dec. 1968, pag. 1919-1923
American Society for Microbiology

- ✓
11. L.O. Kallings, O. Ringertz, L. Silverstolpe
"Microbiological Contamination of Medical Preparations"
Acta Pharmaceutica Suecia 3,219 (1966)
 12. Kenneth R. Lennington
"Salmonella in drugs and dietary supplements"
Drug Cosmetic Industry
100,42 - 43, 174 - 175 (1967)
 13. F. Emerfeldt, L.O. Kallings, O. Ringertz, L. Silverstolpe
The National Bacteriological Lab., Stockholm Sweden
"Bacteriological hazards in pharmaceutical manufacturing"
Report to the National Board of Health, (1965)
Swedish Medical Society
 14. Diagnostica Merck
"Control Microbiologico de calidad de productos farmaceuticos
y materias primas" 1970
 15. D.A. Norton
"Infection in an eye hospital"
The Lancet, Junio 25, 1966 . pag. 1422
 16. G.A.J. Ayliffe, D.R. Barry
"Postoperative infection with Pseudomonas aeruginosa in an
eye hospital"
The Lancet May 21, 1966 pag. 1113-1117
 17. W.C. Noble, J.A. Savin
"Steroid cream contamination with Pseudomonas aeruginosa"
The Lancet February 12, 1966 pag. 347-349
 18. H.S. Bean, H. Baker
"Contaminated Creams"
The Lancet March 5, 1966
 19. Ian Philips
"Post-operative respiratory-tract infection with Pseudomonas
aeruginosa"
The Lancet April 23, 1966 pag. 903-904
 20. "Pseudomonas aeruginosa"
The Lancet May 21, 1966 pag. 1139-1140

21. Saul Tenenbaum
"Significance of Pseudomonads in Cosmetic Products"
American Perfumer and Cosmetics
Vol. 86, January 1971 Pag. 33-37
22. Robert F. Waterman, Edward D. Sumner
"Survival of Staphylococcus aureus on Pharmaceutical
Oral Solid Dosage Forms "
Journal of Pharmaceutical Sciences
Vol. 62 No. 8 August 1973
23. Wolfgang K. Joklik, David T. Smith
Zinsser Microbiology 15th Ed.
Appleton Century Crofts (1972)
New York
24. William Schaffner, Godela Reisig
"Outbreak of Pseudomonas cepacia infection due to
contaminated Anaesthetics"
The Lancet May 12, 1973
25. N. Westwood and B. Pin Lim
"Microbial contamination of some pharmaceutical raw
materials"
The Pharmaceutical Journal, July 31, 1971
26. E.G. Beveridge, I.A. Hope
"Microbial content of pharmaceutical solutions"
The Pharmaceutical Journal July 31, 1971
27. Carl A. Lawrence, Seymour S. Block
"Disinfection, Sterilization and Preservation"
Lea & Febiger (1971) Pag. 294, 526
28. I.R. Gucklhom, Aist
Antimicrobials in Cosmetics
TGA Cosmetic Journal
Fall 1969