



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

TRANSFERENCIA DE
TECNOLOGÍA DE UNA FORMULACIÓN
DE SUPLEMENTO ALIMENTICIO PARA
SU FABRICACIÓN DE SÓLIDO A
LÍQUIDO

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A N:

ERIKA MIRANDA CRUZ

ANAYALTZIN RUIZ RUBIO



MÉXICO, D.F.

ABRIL, 2013

A mis padres por su constante e incondicional apoyo.

¡Gracias!

***A mis familiares por estar al pendiente, siempre importantes y
proveedores de energía.***

***A mis asesores Dr. Benito Manrique de Lara y Dr. Ramón Soto por la
oportunidad, apoyo y tiempo compartido en este trabajo.***

***A la Mtra. Teresa Benítez Escamilla por su opinión y tiempo
compartido e invertido en este trabajo.***

A mis amigos por sus positivas y analíticas opiniones.

***A mi colega y amiga Erika Miranda Cruz por el compromiso, esfuerzo
y compañerismo demostrado a lo largo de este proyecto ;고마워!***

Finalmente tenemos nuestra recompensa 화이팅!!!

Anayaltzin

A mi mamá Luz Virginia Cruz Lara por siempre ser el apoyo más constante, fuerte e incondicional que he recibido, acompañado de buenos consejos, sin los cuales no podría haber conseguido este éxito profesional.

A mis padrinos y a mi familia por siempre estar pendiente de mis avances y recordarme que si se quiere lograr algo, siempre es posible.

A mis amigos que estuvieron conmigo en momentos difíciles de mi vida universitaria, agradezco su confianza y lealtad.

Al Dr. Ramón Soto Vázquez, al Dr. Benito Manrique de Lara y a todas las personas que de una u otra forma me apoyaron para poder lograr este trabajo, personas que me brindaron su tiempo, atención, cariño, enseñanzas y críticas constructivas.

A Anayaltzin Ruiz Rubio por su valiosa amistad, constancia y compromiso.

Gracias!!!

Erika

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	6
I. MARCO TEÓRICO	9
1. SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS.....	9
1.1. Elaboración de suplementos alimenticios en polvo.....	11
1.2. Elaboración de suplementos alimenticios líquidos.....	11
2. EMULSIONES.....	12
2.1 Introducción.....	12
2.2 Tipos de emulsión.	13
2.3 Agente emulsionante.....	15
2.3.1 Propiedades deseables.	15
2.3.2 Mecanismo de acción.	17
2.3.3 Tipos químicos.....	18
2.4 Equilibrio hidrófilo-lipófilo.....	22
2.4.1 El sistema HLB.	23
2.5 Métodos para formar emulsiones. Principios generales.....	24
2.5.1 Etapas previas.	24
2.6 Estabilidad de las emulsiones.	25
2.6.1 Formación de crema y sedimentación.....	25
2.6.2 Agregación y coalescencia.	26
2.6.3 Inversión.	26
3. PASTEURIZACIÓN.....	27
3.1 Tipos de pasteurización:.....	27
3.1.1 LTH: Low Temperature Holding.	27
3.1.2 HTST: High Temperature Short Time.....	27
3.1.3 UHT: Ultra High Temperature.	27
3.2 Equipos de Pasteurización.	29
4. TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA.....	30
4.1 Etapas de la transferencia de tecnología.....	31
4.1.1 Pre-Transferencia	31
4.1.2 Implementación	31
4.1.3 Reporte final	31

4.2 Criterio de éxito de la transferencia de tecnología	31
4.3 Plan de transferencia de tecnología	31
4.4 Modelo de tareas vinculadas con la transferencia de tecnología	31
4.5 Factores para el éxito de la transferencia de tecnología	33
4.6 Factores de negocio	33
4.7 Transferencia de tecnología en la industria farmacéutica	34
4.8 Transferencia de tecnología en la industria alimentaria	34
5. ESCALAMIENTO	35
5.1 Principios de similaridad	36
5.1.1 Similaridad geométrica	37
5.1.2 Similaridad mecánica	37
5.1.3 Similaridad térmica	38
5.1.4 Similaridad química	38
5.2 Como escalar	38
6. NORMAS PARA SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS	40
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	42
III. OBJETIVO	43
IV. HIPÓTESIS	43
V. DISEÑO EXPERIMENTAL	43
VI. MATERIAL Y EQUIPO	44
VII. DIAGRAMA DE FLUJO	45
VIII. METODOLOGÍA	46
IX. RESULTADOS	52
X. ANÁLISIS DE RESULTADOS	58
XI. CONCLUSIONES	63
ANEXOS	65
ANEXO 1	66
ANEXO 2	69
ANEXO 3	72
ANEXO 4	74
ANEXO 5	79
XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	154

INTRODUCCIÓN

Un suplemento alimenticio es aquel que constituye una fuente concentrada de uno o varios nutrientes, los cuales sirven para prevenir deficiencias de vitaminas, minerales y proteínas. El consumo de los suplementos alimenticios tiene como propósito: aumentar la ingesta dietética total, complementar o sustituir algunos de sus componentes. En la actualidad los suplementos alimenticios son necesarios en la ingesta diaria de personas cuya dieta no aporte los nutrientes necesarios para el organismo, para la recuperación de alguna enfermedad, para personas que han sido sometidas a intervención quirúrgica o personas de la tercera edad; en algunos casos particulares los suplementos alimenticios son necesarios durante el embarazo o actividades deportivas intensas. De esta manera se podrá garantizar la buena salud y vitalidad diaria, así como evitar los problemas de salud relacionados con una mala nutrición.

Los suplementos alimenticios se pueden encontrar en diferentes presentaciones y formas farmacéuticas como son en tabletas, cápsulas, en polvo, en jarabe o en forma de malteada. Las diferentes presentaciones y formas farmacéuticas de los suplementos alimenticios se diseñan con el propósito de satisfacer las necesidades del consumidor el cual debido, en ocasiones, a su actual ritmo de vida, genera malos hábitos alimenticios. Incluso se conoce que *“México es el segundo consumidor de suplementos alimenticios en Latinoamérica después de Brasil”* (Euro Monitor)

El aumento en la demanda por parte del consumidor ha llevado a la necesidad de obtener suplementos alimenticios que garanticen una adecuada ingesta de nutrientes en una presentación atractiva para el consumidor esto quiere decir que el producto posea apariencia y sabor agradables.

Conociendo esto la Planta piloto San Miguel de Proyectos Agropecuarios S.P.R de R.S, ubicada en **Fraccionamiento Campestre, granjas de San Miguel Huixcazdhá S/N. Huichapan-42423 Hidalgo México**, se dio a la tarea de desarrollar el método para la producción de un suplemento alimenticio líquido

partiendo del sólido esto debido a la comodidad que implica para el consumidor no tener que disolver el complejo vitamínico, sino simplemente beberlo.

Durante el desarrollo de un método a escala piloto, se debe llevar a cabo un estricto seguimiento y registro de todos y cada uno de los cambios aplicados para mejorar las características del producto, así como los resultados obtenidos, buenos y malos, durante cada paso del desarrollo con el fin de poder recordar y analizar los problemas que hayan surgido y que se puedan presentar nuevamente durante la fabricación.

Una vez que se obtiene un método por el cual se desarrolla un producto con las características deseadas, el dueño del método puede decidir compartir su conocimiento o no. Si el dueño de la idea posee los recursos necesarios para realizar una producción a escala industrial del producto, podrá decidir no compartir su idea y de esta manera producir y vender el suplemento alimenticio sin la intervención de terceros.

El dueño del método, de no tener las posibilidades de realizar la producción a nivel industrial, podrá decidir si quiere compartir la idea del método de producción con otra persona que tenga la posibilidad de la producción a gran escala. En este caso se realizaría una **transferencia de tecnología**.

La **transferencia de tecnología** es un proceso de comunicación en el que existe un emisor y un receptor, cuyo éxito depende de lo bien estructurado que esté el mensaje y de la efectiva transmisión que se realice. Como en todo proceso de comunicación, la información que se transmita debe ser clara, concisa y suficiente para permitir el objetivo establecido. Tiene como fin, proporcionar las actividades, información, documentación y soporte técnico involucrados a una persona u organización con el fin de que este siga los lineamientos bajo los cuales se tiene que fabricar un producto, por lo general innovador.

Para entender el proceso de transferencia se debe conocer **“de dónde partimos y hacia dónde vamos”**. Un proceso de transferencia de tecnología está conformado por dos grandes etapas: preparación para la transferencia y escalamiento, y optimización en el sitio de producción comercial.

En el proceso de transferencia de tecnología, la variable más crítica para llegar a los buenos resultados es la documentación, pues esta respalda con evidencia documentada la calificación de sistemas críticos tales como: equipos, áreas, instalaciones, instrumentos calibrados y un personal calificado, así como las metodologías analíticas utilizadas en la obtención y análisis del producto.

Con la presente investigación se pretende redactar la documentación necesaria para la realización de la **transferencia de tecnología** del método para la fabricación de un suplemento alimenticio líquido a partir de uno sólido.

La redacción de estos documentos requiere de un amplio conocimiento del proceso de producción del suplemento alimenticio, por lo cual se realiza la participación en el desarrollo del proceso en la planta piloto San Miguel de Proyectos Agropecuarios, de esta manera se nos proporciona la información requerida del proceso desde sus inicios, con el fin de estar al tanto de cada detalle, de manera que el receptor de la tecnología esté informado de los problemas que se hayan presentado y también como solucionarlos.

Los procesos de desarrollo se realizan a escala piloto principalmente por los costos que implica la adquisición del material, la maquinaria y el personal. Una vez que se ha terminado el desarrollo del proceso, no se podría realizar la transferencia de tecnología para un receptor que deseara producir a nivel industrial debido a las variaciones que se presentan al aplicar el mismo método a diferentes volúmenes; es debido a esto que se realiza una propuesta de escalamiento.

El éxito de la transferencia de tecnología del proceso para la formulación de suplemento alimenticio para su fabricación de sólido a líquido, generará un desarrollo económico en las partes involucradas (emisor-receptor), así como cubrir la demanda en aumento de un suplemento alimenticio con características agradables a un menor precio.

I. MARCO TEÓRICO

1. SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS

Un suplemento alimenticio se define como:

“producto a base de hierbas, extractos vegetales, alimentos tradicionales, deshidratados o concentrados de frutas, adicionados o no, de vitaminas o minerales, que se pueden presentar en forma farmacéutica y cuya finalidad de uso sea incrementar la ingesta dietética total, complementarla o suplir algunos de sus componentes.”¹

De manera tradicional, los suplementos alimenticios, se tomaban para asegurar la suficiencia de la dieta. Se consumían para asegurar el contenido suficiente de nutrientes esenciales para prevenir enfermedades por deficiencias evidentes y para evitar otros efectos adversos de una insuficiencia nutricional marginal más sutil. Mientras que para muchos esto sigue siendo una motivación importante; otras personas también consumen suplementos con la esperanza de que obtendrán beneficios adicionales para la salud, como:

- Reducir el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas relacionadas con la edad.
- Para reforzar el sistema inmune.
- Para tratar o disminuir los síntomas de enfermedades no relacionadas con carencias, como la depresión clínica o la artritis.
- Como refuerzo durante periodos de mayor necesidad (detectada) como el embarazo, procesos patológicos o la senectud.
- Para reforzar el rendimiento deportivo.

Entre los suplementos alimenticios pueden incluirse los diseñados para cubrir toda o parte de las necesidades nutricionales y energéticas de personas discapacitadas, las bebidas para deportistas, alimentos de control de peso y cientos de medicamentos de origen vegetal que pueden venderse como suplementos alimenticios.

Algunos elementos importantes de los suplementos alimenticios se enumeran a continuación:

- Se consumen oralmente y en dosis especificadas, en forma de píldoras, cápsulas o polvos reconstituibles o líquidos.
- Su objetivo es complementar la dieta normal.
- No suponen la única fuente ni la principal contribución a la ingesta de energía o líquidos.
- Generalmente, muestran ventajas para la salud bien en la etiqueta o en cualquier otro material promocional.

Los suplementos alimenticios pueden clasificarse en las siguientes tres categorías principales:

- I. Sustancias aceptadas como nutrientes esenciales tales como: vitaminas, minerales, elementos traza, ácidos grasos, aminoácidos esenciales y antioxidantes.
- II. Sustancias que son metabolitos orgánicos naturales y/o están presentes de manera natural en la dieta pero no están consideradas como nutrientes esenciales, al menos por la mayoría de la gente en circunstancias normales. La ingesta adicional de estos suplementos puede tener presuntos beneficios para la salud o incluso, el potencial de mitigar algunas enfermedades.
- III. Algunos suplementos de origen vegetal, animal o extractos que contienen las sustancias incluidas en las categorías anteriores u otras sustancias farmacológicamente activas que también tienen supuestas propiedades de mejora de la salud.

Antes de considerar los ingredientes y la composición de los suplementos alimenticios, se debe definir una serie de características con las que deben cumplir los mismos:

- Deberían aportar los nutrientes, que se sabe son deficientes en la población a la que están dirigidos.
- Los ingredientes seleccionados para su elaboración deberán ser de fácil adquisición y bajo costo.

- El proceso involucrado en la elaboración de los productos deberá ser lo más sencillo y de menor costo posible.
- El sabor deberá ser agradable para estimular su consumo.
- La forma final de los productos deberá ser práctica para facilitar su distribución y consumo.
- La presentación y el empaque de los productos deberán ser atractivos y permitir la conservación adecuada del producto por un lapso razonable.²

1.1. Fabricación de suplementos alimenticios en polvo.

El proceso para la elaboración de suplementos alimenticios consiste básicamente en mezclar los ingredientes en seco y empacarlos en la opción que se juzgue más conveniente. A continuación se especifican los pasos que deben seguirse:

1. Pesado de los ingredientes, que se hace en la forma convencional respetando la precisión requerida según el tamaño del lote que se va a preparar.
2. Elaboración de pre-mezclas, con la finalidad de hacer más eficiente el mezclado de los ingredientes, los sabores, las vitaminas y los minerales se adicionan a una base de almidón de maíz hidrolizado antes de adicionarse al mezclador, haciendo una pre-mezcla lo más homogénea posible.
3. Mezclado de ingredientes, se recomienda utilizar algún sistema que garantice un mezclado eficaz de los ingredientes. El tiempo destinado a esta operación deberá ajustarse al tipo de mezclador que se utilice y al tamaño del lote que se prepare.²

1.2. Elaboración de Suplementos Alimenticios Líquidos.

Aunque las modificaciones de fabricación son por supuesto bien conocidas por aquellos expertos en las técnicas de la formulación nutricional, algunas de las técnicas de fabricación se describen con detalle en el siguiente ejemplo.

El procedimiento de fabricación es tal que minimiza la exposición de la fibra soluble al calor y la cizalla para conservar su funcionalidad. Por regla general, se prepara una mezcla de aceites que contienen todos los aceites, cualquier agente emulsionante, estabilizante y las vitaminas solubles en grasas. Se preparan separadamente otras tres emulsiones (proteínas y dos carbohidratos) mezclando juntos una parte del carbohidrato y de los minerales, el carbohidrato restante con la fibra y la proteína en agua. La proteína en agua y las emulsiones carbohidrato/mineral se mezclan después junto con la mezcla de aceites. La mezcla resultante se homogeneiza, se procesa por calor, se normaliza con vitaminas solubles en agua, aromatiza y la mezcla de carbohidrato/fibra. La mezcla final se homogeneiza y se vierte asépticamente en recipientes adecuados hasta llenarlos. Alternativamente, la fórmula homogeneizada se puede mantener sin diluir y secarla para formar un polvo.³

2. EMULSIONES

2.1 Introducción.

Las emulsiones son ampliamente usadas en farmacia y medicina, y los materiales en estas condiciones pueden poseer ventajas no observadas cuando se formulan con otras formas de dosificación. Los principios de emulsificación han sido aplicados ampliamente en la formulación de cremas y lociones dermatológicas.

Se ha prestado atención considerable al uso de emulsiones intravenosas estables estériles que contienen grasas, carbohidratos y vitaminas en una sola preparación. Las emulsiones también se usan para aportar nutrientes por vía enteral en forma de suplemento nutricional.⁴

Las *emulsiones* son dispersiones de pequeñas gotas de líquidos en un medio dispersante líquido, en el cual la fase dispersa no es soluble o lo es en grado muy pequeño. Son inestables frente a la segregación y a la agregación.⁵

La estabilización por medio de sustancias **tensioactivas** y sustancias sólidas dispersas tiene lugar por adsorción y mediante el descenso de la tensión

interfacial. El valor *HLB* (balance hidrófilo-lipófilo) de las sustancias tensioactivas y la temperatura determinan el tipo de emulsión que se forma.⁵

2.2 Tipos de emulsión.

En la mayoría de las emulsiones, los dos líquidos implicados son agua y aceite, aunque, rara vez sean agua pura y aceite puro. La fase acuosa puede consistir en una disolución de sales, azúcar u otros productos orgánicos o coloidales. La fase grasa puede estar constituida por aceites, hidrocarburos, ceras, resinas u otras sustancias que se comporten como aceites.

Al mezclar agua y aceite, se pueden producir dos tipos de emulsiones. En una, el aceite se convierte en la fase dispersa, dando una emulsión de aceite en agua (O/W, del inglés **oil** = aceite y **water** = agua). Alternativamente, el agua puede convertirse en la fase dispersa, produciéndose una emulsión de agua en aceite (W/O). Entre los factores que influyen sobre el tipo de emulsión formada cuando se mezclan aceite y agua se encuentran: el tipo de emulsionante utilizado, las proporciones relativas de las fases y el método de preparación de la emulsión.⁶

Es importante conocer el tipo de emulsión que ha preparado o con la que está tratando, dado que esto puede afectar sus propiedades y su rendimiento. Lamentablemente, los distintos métodos disponibles pueden dar resultados incorrectos, y es así que el tipo de emulsión determinado por un método debe siempre ser confirmado por medio de otro.⁴

Tabla 1. Producción y características de emulsiones.

Concepto	Características/Tipos
Producción.	Dispersión mecánica de una fase líquida en otra y estabilización del sistema contra la coalescencia con emulsionantes y sustancias sólidas dispersas y macromoléculas, que sean adsorbidas en la interfase.
Tipos de emulsión.	– Emulsión Aceite/Agua: Emulsión aceite-en-agua: líquido orgánico dispersado en agua. – Emulsión Agua/Aceite: Emulsión agua-

en-aceite: agua dispersada en un líquido orgánico.

- Emulsión doble Agua/Aceite/Agua: Emulsión agua-en-aceite emulsionada de nuevo en agua.
- Emulsión doble Aceite/Agua/Aceite: Emulsión aceite-en-agua emulsionada de nuevo en líquido orgánico.

Emulsionantes.	La clase depende del tipo de emulsión. El valor <i>HLB</i> da una orientación practica del tipo de emulsionante: – Valor <i>HLB</i>: 3-6 para emulsiones Agua/Aceite. – Valor <i>HLB</i>: 8-13 para emulsiones Aceite/Agua. Los emulsionantes son adsorbidos en la superficie de separación y reducen la tensión interfacial.
Tamaño de partículas.	Emulsiones groseras: 1-5 μm. Ultraemulsiones: 10-50 nm estables ante fenómenos de segregación.
Factores de estabilización contra agentes agregantes.	Bajar tensión interfacial. Películas de separación con rigidez mecánica. Repulsión electrostática. Fracción volumétrica ϕ_B favorable. Pequeño tamaño de las partículas. Alta viscosidad del medio dispersante.
Estabilización ante la segregación.	Poco grosor de las partículas, por homogeneización. Bajar diferencia de densidad a temperatura óptima. Alta viscosidad del medio dispersante.
Deterioro de la emulsión.	Acción mecánica. Adición de emulsionantes de tipo contrario. Acción de campos eléctricos. Aditivos que impidan la estabilización. Elevación de la temperatura.

Fracción volumétrica ϕ_B de la fase dispersa.

- Emulsiones diluidas: $\phi_B \leq 0.001$.
- Emulsiones concentradas: $0.001 \leq \phi_B \leq 0.74$.
- Emulsiones ultraconcentradas: $0.74 \leq \phi_B \leq 0.999$.

Propiedades.

Emulsión Aceite/Agua:

- Textura cremosa.
- Diluible con agua.
- Alta conductividad eléctrica.

Emulsión Agua/Aceite:

- Textura grasa.
- Diluible en medios orgánicos.
- Baja conductividad eléctrica.

*Fuente: Horst-Dieter T. Fundamentos de tecnología de alimentos. Zaragoza (España):
Acribia, S.A; 2001*

2.3 Agente emulsionante

El proceso de coalescencia puede ser reducido a niveles insignificantes por el agregado de un tercer componente: *el agente emulsionante o emulsificador*.⁴

2.3.1 Propiedades deseables.

Algunas de las propiedades deseables de un agente emulsionante son:

1. Ser tensioactivos para reducir la tensión superficial por debajo de 10 dinas/cm.
2. Ser adsorbidos rápidamente, alrededor de las gotas dispersas, como una película condensada, no adherente que prevendrá la coalescencia.
3. Impartir a las gotitas un potencial eléctrico adecuado para asegurar la repulsión mutua.
4. Aumentar la viscosidad de la emulsión.
5. Ser efectivos en una concentración razonablemente baja.

Tensión de interfase. El descenso de la tensión de interfase es una de las formas de reducir el aumento de energía libre superficial asociado con la formación de gotitas de una emulsión.

Formación de películas. El principal requisito de un agente emulsionante potencial es que forma fácilmente una película alrededor de cada gotita de material disperso. El propósito principal de esta película es formar una barrera que impida la coalescencia de gotitas que entren en contacto unas con otras. Para que la película sea una barrera eficiente, tiene que poseer cierto grado de elasticidad superficial y no debe adelgazarse ni romperse cuando es presionada entre dos gotitas. Si se rompe, tiene que ser capaz de volver a formarse rápidamente.

Potencial eléctrico. La presencia de una carga bien definida sobre la superficie de las gotitas es importante para promover la estabilidad causando repulsión entre las gotitas que se aproximan. Es probable que este potencial pueda aumentar cuando se emplea un agente emulsionante ionizado.

Concentración del emulsionante. El principal objetivo de un agente emulsionante es formar una película condensada alrededor de las gotitas de la fase dispersa. Una concentración inadecuada servirá poco para prevenir la coalescencia. Aumentando la concentración de un emulsionante por encima de un nivel óptimo tampoco se incrementa apreciablemente la estabilidad. En la práctica, el objetivo es usar la cantidad mínima para producir una emulsión satisfactoria.

Reología de las emulsiones. La reología es la disciplina científica que se dedica al estudio de la deformación y flujo de la materia. El agente emulsionante y otros componentes de una emulsión pueden afectar el comportamiento reológico de una emulsión de varias maneras, que se resumen en la tabla 2.⁴

Tabla 2. Factores que influyen en la viscosidad de las emulsiones.

1. Fase interna.
 - a. Concentración de volumen (ϕ); interacción hidrodinámica entre glóbulos; floculación, que lleva a la formación de agregados de glóbulos.
 - b. Viscosidad (η_1); deformación de los glóbulos por agitación.
 - c. Tamaño de los glóbulos y distribución por tamaños; técnica utilizada para preparar la emulsión; tensión de interfase entre las dos fases líquidas; comportamiento de los glóbulos bajo agitación; interacción con la fase continua; interacción entre glóbulos.
 - d. Constitución química.
2. Fase continua.
 - a. Viscosidad (η_0) y otras propiedades reológicas.
 - b. Constitución química, polaridad, pH; energía potencial de interacción entre glóbulos.
 - c. Concentración de electrolitos si el medio es polar.
3. Agente emulsionante.
 - a. Constitución química; energía potencial de interacción entre glóbulos.
 - b. Concentración y solubilidad en las fases interna y continua; tipo de emulsión; inversión de la emulsión; disolución de fases líquidas en micelas.
 - c. Espesor de la película adsorbida alrededor de los glóbulos y sus propiedades reológicas, deformación de los glóbulos por agitación; circulación líquida dentro de los glóbulos.
 - d. Efecto electroviscoso.
4. Agentes estabilizadores adicionales.
 - a. Pigmentos, hidrocoloides, óxidos hidratados.
 - b. Efecto sobre las propiedades reológicas de las fases líquidas y la región limitante de interfaces.

Fuente: Remington GA. Farmacia. 19a ed. Panamericana T II; 1998.

2.3.2 Mecanismo de acción.

Los agentes emulsionantes pueden clasificarse de acuerdo con el tipo de película que forman en la interfase.

PELÍCULAS MONOMOLECULARES. Aquellos agentes tensioactivos que son capaces de estabilizar una emulsión lo hacen formando una monocapa de

moléculas o iones adsorbidos en la interfase agua/aceite. Lo más importante es que las gotitas están rodeadas ahora, por una monocapa coherente que impide la coalescencia entre gotitas que se aproximan. Si el emulsionante que forma la monocapa está ionizado, la presencia de gotitas fuertemente cargadas y que se repelen mutuamente aumenta la estabilidad del sistema. Con agentes tensioactivos no iónicos, las partículas también pueden poseer una carga; esta se origina en la adsorción de un ion o iones específicos desde la solución.

PELÍCULAS MULTIMOLECULARES. Los coloides liófilos hidratados forman películas multimoleculares alrededor de las gotitas del aceite disperso. Si bien estos coloides hidrófilos se adsorben en una interfase, no reducen en grado apreciable la tensión superficial. Más bien, su eficiencia depende de su capacidad para formar películas multimoleculares fuertes y coherentes. Estas actúan como una cubierta alrededor de cada gotita y las hacen muy resistentes a la coalescencia, aún en ausencia de un potencial superficial bien desarrollado. Cualquier hidrocoloide no adsorbido a la interfase aumenta la viscosidad de la fase acuosa continua; esto aumenta la estabilidad de la emulsión.

PELÍCULAS DE PARTÍCULAS SÓLIDAS. Las partículas sólidas pequeñas que son humectadas en cierto grado tanto por la fase líquida acuosa como por la no acuosa actúan como agentes emulsionantes. Si las partículas son demasiado hidrófilas, quedan en la fase acuosa; si son demasiado hidrófobas, se dispersan por completo en la fase oleosa. Un segundo requisito es que las partículas sean pequeñas en relación con las gotitas de la fase dispersa.⁴

2.3.3 Tipos químicos.

Los agentes emulsionantes también pueden clasificarse sobre la base de su estructura química. La clasificación adoptada divide a los agentes emulsionantes en *sólidos sintéticos*, *naturales* y *finamente dispersados*. Un cuarto grupo, los *materiales auxiliares*, son emulsionantes débiles.

AGENTES EMULSIONANTES SINTÉTICOS. Este grupo de agentes tensioactivos que actúan como emulsionantes pueden subdividirse en *aniónicos*, *catiónicos* y *no iónicos*, según la carga del tensioactivo.

Aniónicos. En este subgrupo, el ion tensioactivo posee una carga negativa.

Catiónicos. La actividad superficial de este grupo reside en el catión cargado positivamente. El pH de una emulsión preparada con un emulsionante catiónico se encuentra en el rango de pH 4-6. Los agentes catiónicos son emulsionantes débiles y por lo general se formulan con un agente emulsionante estabilizador o auxiliar. El único grupo de agentes catiónicos extensamente usados como emulsionantes son los compuestos de amonio cuaternario. Los emulsionantes catiónicos no deben ser utilizados en la misma formulación con los aniónicos, por que pueden interactuar.

No iónicos. Estos surfactantes no disociados se usan ampliamente como agentes emulsionantes cuando poseen un equilibrio apropiado entre grupos hidrófilos y lipófilos dentro de la molécula. Los emulsionantes no iónicos no son susceptibles a los cambios de pH ni a la presencia de electrólitos.

AGENTES EMULSIONANTES NATURALES. De los numerosos agentes emulsionantes derivados de fuentes naturales, se considerarán sólo la goma arábica, la gelatina, la lecitina y el colesterol.

La goma arábica es, un hidrato de carbono soluble en agua que forma emulsiones O/W. Las emulsiones preparadas con goma arábica son estables en un amplio rango de pH. Porque es un hidrato de carbono, es necesario preservar las emulsiones de goma arábica contra el ataque microbiano, mediante un conservador adecuado.

La gelatina, una proteína, puede tener dos puntos isoeléctricos, según el método de preparación. La gelatina llamada tipo A, deriva de un precursor tratado con ácido, tiene un punto isoeléctrico entre pH 7-9; la tipo B, obtenida de un precursor tratado con álcali, tiene un punto isoeléctrico a un pH de aproximadamente 5. La gelatina A actúa mejor como emulsionante alrededor de un pH de 3, donde está

cargada positivamente; la B se usa mejor a un pH de alrededor de 8, donde se encuentra cargada negativamente.

La lecitina es un emulsionante obtenido de fuentes vegetales (soja) o animal (yema de huevo), y está compuesta por varios fosfolípidos. El componente principal es fosfatidilcolina y el término “lecitina” a menudo se usa para describir muestras purificadas de fosfatidilcolina. Con frecuencia las lecitinas que se usan como emulsionantes también contienen mezclas de fosfolípidos. Como cualquier producto natural, según su fuente de origen puede variar el contenido de lecitina. Para aplicaciones críticas, como en emulsiones intravenosas, su fuente y composición deben cuidarse y monitorearse.

El colesterol principal constituyente de los alcoholes de la madera, se obtiene por saponificación y fraccionamiento de la lanolina. Es el colesterol el que confiere a la lanolina su capacidad de absorber agua y formar emulsiones W/O.

SÓLIDOS FINAMENTE DISPERSADOS. Este tipo de emulsionantes forma películas particuladas alrededor de las gotitas dispersas y produce emulsiones que, si bien son de grano grueso, tienen una estabilidad física considerable. Parece posible que cualquier sólido actué como agente emulsionante de este tipo, siempre que se lo reduzca a un polvo lo suficientemente fino. En la parte práctica, el grupo de compuestos más utilizados es el de las arcillas coloidales.

La bentonita es un polvo blanco a gris, inodoro e insípido, que se hincha en presencia de agua para formar una suspensión translúcida cuando se encuentra en un pH de alrededor de 9. Dependiendo de la secuencia de mezclado, es posible preparar emulsiones aceite/agua y agua/aceite.

Veegum se usa como agente emulsionante de partículas sólidas, es más utilizada como estabilizador en lociones y cremas cosméticas. En concentraciones de menos del 1%, *Veegum* estabiliza una emulsión que contiene agentes emulsionantes aniónicos o no aniónicos.

AGENTES EMULSIONANTES AUXILIARES. Se incluyen en este rubro aquellos compuestos que normalmente son incapaces por si solos de formar emulsiones

estables. Su principal valor es su capacidad de actuar como agentes espesantes que ayudan así a estabilizar la emulsión.⁴

Tabla 3. Clasificación de los agentes emulsionantes.

<i>Tipo.</i>	<i>Tipo de película.</i>	<i>Ejemplos.</i>	
Sintéticos. (agentes tensioactivos)	Monomolecular.	Aniónicos: <i>Jabones.</i> Laurato de potasio. Estearato de trietanolamina. <i>Sulfatos.</i> Laurilsulfato de sodio. Sulfatos de alquilpolioxietilenos. <i>Sulfonatos.</i> Dioctilsulfosuccinato de sodio.	Catiónicos: <i>Compuestos de amonio cuaternario.</i> Bromuro de cetiltrimetilamonio. Cloruro de laurildimetilbencilamonio. <i>No iónicos.</i> Éteres alcohólicos grasos de polioxietileno. Ésteres de ácidos grasos de sorbitán. Ésteres de ácidos grasos de polioxietileno-sorbitán. Bloques de copolímeros de polioxietileno polioxipropileno (poloxámerod) alcohol de lanolina etoxilado.
	Multimolecular.	<i>Coloides hidrófilos:</i> Goma arábica. Gelatina.	
	Monomolecular.	Lecitina. Colesterol.	
Sólidos finamente divididos.	Partículas sólidas.	<i>Arcillas coloidales:</i> Bentonita. Veegum. <i>Hidróxidos metálicos:</i> Hidróxido de magnesio.	

Fuente: Remington GA. Farmacia. 19a ed. Panamericana T II; 1998.

**Tabla 4. Emulsionantes destinados para productos
alimenticios y bebidas.**

Sustancia	Concentración
Lecitinas	Max. 1%
Mono y diglicéridos de ácidos grasos	Max. 1%
Esteres acéticos de mono y diglicéridos de ácidos grasos	Max. 1%
Estrés lácticos	Max. 1%
Esteres cítricos	Max. 2%
Esteres mixtos cítricos y tartáricos	Max. 2%
Sacaroésteres	Max. 2%
Sacaroglicéridos	Max. 2%

*Fuente: Multon JL. Aditivos y auxiliares de fabricación en las industrias alimentarias. 2a ed.
Zaragoza (España): Acribia, S.A; 2000.⁷*

2.4 Equilibrio Hidrófilo-Lipófilo.

A medida que el emulsionante se hace más hidrófilo, su solubilidad en agua aumenta y se favorece la formación de una emulsión O/W. Las emulsiones W/O se favorecen con los emulsionantes más lipófilos. Esto origina el concepto de que el tipo de emulsión está relacionado con el equilibrio entre tendencias a soluciones lipófilas e hidrófilas de los agentes emulsionantes tensioactivos.

Griffin creó una escala basada en el equilibrio de estas dos tendencias opuestas. La denominada *escala HLB* es una escala numérica que se extiende desde uno

hasta aproximadamente cincuenta. Los tensioactivos con un equilibrio adecuado de sus afinidades lipófilas e hidrófilas son agentes emulsionantes efectivos, dado que se concentran en la interfase aceite/agua. La selección del agente o agentes emulsionantes es de primordial importancia en la formulación exitosa de una emulsión. Además de sus propiedades emulsionantes, el farmacéutico debe asegurarse de que el compuesto elegido no es tóxico y que su gusto, olor y estabilidad química son compatibles con el producto.⁴

2.4.1 El sistema HLB.

La solubilidad de todo agente tensioactivo se caracteriza por su balance hidrófilo-lipófilo (HLB). Este índice, permite estimar la hidrofiliidad del agente emulsionante, en consideración a las proporciones relativas de las partes hidrófilas y lipófilas. Este parámetro se define por:

$$\text{HLB} = (\text{peso de la parte hidrófila} / \text{peso de la parte hidrófoba}) (100/5)$$

Teóricamente, los valores del HLB de cada emulsionante se escalonan entre 1 y 20. Mientras este valor sea más débil el emulsionante es más lipófilo e inversamente en el caso contrario. Generalmente, los agentes emulsionantes presentan un HLB comprendido entre 1 y 6 estabilizando las emulsiones de agua en aceite mientras que los que tengan un HLB comprendido entre 8 y 18 estabilizan las emulsiones de aceite en agua.

El conocimiento de este índice permite una primera elección de emulgente a emplear, pero esto no permite en realidad prever en absoluto la eficacia de tal o cual mezcla emulsionante para estabilizar una emulsión determinada. La medida del HLB no tiene en cuenta un cierto número de parámetros tales como la hidratación de la parte polar y las interacciones con los otros compuestos presentes en el alimento, que irán lo más frecuentemente a trastornar las propiedades físico-químicas del agente emulsionante.

2.5 Métodos para formar emulsiones. Principios generales.

Para formar una emulsión hay que realizar un trabajo sobre el sistema, a fin de superar la resistencia a la creación de nuevas interfases. Teóricamente, este trabajo es equivalente al producto de la nueva superficie creada y la tensión interfacial. Se ha de aportar energía, además, para mantener los líquidos en movimiento y superar la resistencia por fricción. Por norma general, el trabajo sobre el líquido se hace sometiéndolo a una agitación violenta. La clase de agitación más adecuada para la emulsificación es aquella que cizalla las gotas grandes de la fase interna. Bajo esta acción, las gotas se deforman y se rompen en otras más pequeñas y más finamente dispersas. Si las condiciones son adecuadas, la película protectora del emulsionante se adsorbe en la interfase y la emulsión se torna estable.

El tiempo necesario para que la emulsión se forme varía con la formulación de la emulsión y la técnica empleada y se ha de determinar experimentalmente. Para cada caso, hay un tiempo óptimo, por debajo del cual, sólo se forman emulsiones relativamente inestables. Si la agitación se continúa durante mucho más tiempo del correspondiente a este óptimo, la estabilidad de la emulsión puede disminuir, ya que puede deteriorarse la película protectora si la agitación es excesiva.⁶

2.5.1 Etapas previas.

Al formular una emulsión, se deben considerar los siguientes aspectos:

- El emulsionante utilizado debe favorecer el tipo de emulsión requerida, es decir, O/W o W/O.
- La relación de volumen de fase (P/V) – es decir, el porcentaje en volumen que representa la fase interna - regula el tipo de emulsión formado. La fase presente en mayor proporción tiende a convertirse en externa. Las emulsiones con relaciones P/V superiores al 50% son difíciles de producir y manipular.

- Se debe especificar la temperatura de emulsión. La tensión interfacial y la viscosidad disminuyen al aumentar la temperatura. El límite superior de temperatura depende de la sensibilidad al calor de los ingredientes.

Por regla general, es mejor preparar las dos fases por separado. Casi siempre se añade el emulsionante a la fase externa, aunque hay excepciones a esta regla. Algunas gomas y coloides hidrófilos se deben dispersar en la fase oleosa para minimizar el hinchamiento y la formación de grumos. Cuando se lleva a cabo una premezcla de las fases, es común que se añada la fase interna gradualmente a la externa, mientras se agita. A veces se adoptan otros procedimientos de premezcla o se suprime la premezcla.⁶

2.6 Estabilidad de las emulsiones.

Existen diversos criterios que debe satisfacer una emulsión bien formada. Probablemente el más importante y evidente sea que tenga una estabilidad física adecuada. Los tres fenómenos principales asociados con la estabilidad física son:

1. El movimiento ascendente o descendente de las gotitas dispersas en relación con la fase continua, denominado *formación de crema o sedimentación*, respectivamente.
2. La *agregación* y la posible *coalescencia* de las gotitas dispersas para formar nuevamente las fases separadas.
3. La inversión, en la cual una emulsión aceite/agua se transforma en agua/aceite y *viceversa*.⁴

2.6.1 Formación de crema y sedimentación.

La formación de crema es el movimiento hacia arriba de gotitas dispersadas con respecto a la fase continua, mientras que la sedimentación, el proceso inverso, es el desplazamiento de las partículas hacia abajo. Esto es indeseable en un producto farmacéutico en el que la homogeneidad es esencial para la administración de una dosis correcta y uniforme.⁴

2.6.2 Agregación y coalescencia.

Para la estabilidad de la emulsión son más serios los problemas de agregación y coalescencia. En la *agregación* las gotitas dispersas se juntan pero no se fusionan. La *coalescencia*, es decir la fusión completa de las gotitas, origina un descenso del número de gotitas y finalmente la separación de las dos fases no miscibles. Mientras la agregación se relaciona con el potencial eléctrico de las gotitas, la coalescencia depende de las propiedades estructurales de la película de interfase. Se reconoce que la combinación de emulsionantes produce mayor estabilidad de las emulsiones que si se agrega uno solo. También se observó que cuando se combinan los emulsificantes en ciertas proporciones y concentraciones se pueden formar fases líquidas cristalinas. El análisis del tamaño de partículas revela en ocasiones la tendencia de una emulsión a agregarse y coalescer mucho antes de que haya signos visibles de inestabilidad.⁴

2.6.3 Inversión.

Se dice que una emulsión se *invierte* cuando pasa de emulsión O/W a W/O o *viceversa*. A veces la inversión puede ser producida por el agregado de un electrolito o por cambios en la relación fase-volumen. La inversión puede verse con frecuencia cuando una emulsión, preparada por calentamiento y mezclando las dos fases, se enfría. Esto se debe presumiblemente a los cambios de las solubilidades de los agentes emulsionantes que dependen de la temperatura. Cuanto más alto es el valor de la PIT (*Phase Inversion Temperature*), mayor es la resistencia a la inversión.

El efecto podría ser minimizado utilizando el emulsionante apropiado en concentración adecuada. Siempre que sea posible el volumen de la fase dispersa no debe exceder el 50% del volumen total de la emulsión.⁴

3. PASTEURIZACIÓN.

La pasteurización es un tratamiento térmico relativamente suave, mediante el cual se destruyen los microorganismos patógenos no esporulados, levaduras y mohos para conseguir así un producto seguro a consumir a corto plazo como en el caso de la leche, o de mayor duración como en el caso de la fruta embotellada.

Al tratarse de un tratamiento térmico suave, los cambios sobre las características organolépticas (las que pueden percibirse directamente con el uso de los sentidos) y en el valor nutritivo del alimento son escasos. La vida útil de los alimentos pasteurizados es menor que la de los esterilizados ya que las temperaturas y el tiempo al que se somete al proceso térmico a los alimentos son menores que en el caso de los alimentos esterilizados.⁸

3.1 Tipos de pasteurización:

3.1.1 LTH: Low Temperature Holding o lo que es lo mismo, pasteurización baja. Se suele emplear sobre bajos volúmenes de líquido en torno a 100-500 litros que están situados dentro de tanques que tienen doble pared, y entre las dos paredes del tanque circula un líquido calefactor o refrigerante. Las temperaturas empleadas son de 62-68°C con una duración aproximada de media hora. El sistema funciona en discontinuo.

3.1.2 HTST: High Temperature Short Time o, lo que es lo mismo, pasteurización alta. Funciona en continuo y se utilizan cambiadores de calor que elevan la temperatura del alimento a 72-85° C durante periodos de tiempo algo inferiores al medio minuto. Los cambiadores de calor pueden ser de placas o tubulares.

3.1.3 UHT: Ultra High Temperature, que significa temperatura ultraelevada. Se les suele agregar las iniciales ST, que vienen del inglés *short time*. Es decir, tratamiento a alta temperatura durante un corto periodo de tiempo. Es de flujo continuo y mantiene el líquido a una temperatura

superior más alta que la empleada en el proceso HTST, y puede rondar los 138 °C durante un período de al menos dos segundos. Debido a este periodo de exposición, aunque breve, se produce una mínima degradación del alimento.

La leche UHT sufre mucho menos que la esterilizada durante el calentamiento, ya que aunque se alcanza una temperatura más alta, esta es mantenida sólo unos pocos segundos. Por ello, la leche UHT tiene un color uniforme muy ligeramente amarillento, con olor y sabor característicos de la leche, muy poco marcados por el calentamiento.

Desde el punto de vista tecnológico, dos son los sistemas UHT:

A) Sistema directo.

B) Sistema indirecto.

En el primero se inyecta directamente vapor en leche precalentada, alcanzándose casi instantáneamente la temperatura de 135-150 °C, que es mantenida unos segundos (dos a seis). Más tarde, por expansión directa, se elimina el vapor adicionado.

En el segundo de los métodos, el vapor no llega a entrar en contacto directo con la leche, estando siempre separados por placas de acero inoxidable.⁹

Los envases que se utilizan con posterioridad, pueden ser de botellas de vidrio o de plástico, bolsas de plástico o cartones.

Para saber si la pasteurización de un alimento ha sido correcta, se realizan pruebas como por ejemplo en el caso de la leche, se realiza una prueba para comprobar si una enzima, la fosfatasa alcalina, tiene actividad en el alimento o ha sido destruida. Como la fosfatasa alcalina tiene una resistencia similar pero algo superior a los microorganismos que interesan destruir en la leche, se asume que si no hay actividad de fosfatasa alcalina en la leche, se habrán destruido los microorganismos que interesaban eliminar.⁸

3.2 Equipos de Pasteurización.

Se puede trabajar, con líquidos sin envasar pero también con líquidos o alimentos sólidos envasados en tarros de vidrio, botellas de vidrio o de plástico, etc.

Trabajando en continuo, se suele utilizar una serie de bombas que recogen el agua de pasteurización y se usa para calentar el material que va a entrar (que está a temperatura ambiente) y el que va a salir (que está a temperatura de pasteurización).

El túnel de pasteurización puede ser de forma simétrica con un perfil de temperaturas también simétrico a lo largo del recorrido del túnel de pasteurizado.

A medida que el alimento avanza va cambiando la temperatura. En un principio se somete a calentamiento hasta la temperatura 1 que es la más baja de todas. A continuación en la sección 2 se aumenta la temperatura hasta la temperatura 2, y finalmente se sube la temperatura hasta la máxima del tratamiento, la número 3. A continuación se inicia la curva a través de la cual la temperatura 3 se mantendrá constante y finalmente según avanza hacia la salida del túnel, la temperatura va disminuyendo a 2, 1, y finalmente, la temperatura exterior. Al ser el túnel simétrico de ida y vuelta, con un solo operario se puede controlar el producto de entrada y de salida a la par que se ocupará menos espacio sobre la superficie de la fábrica, por lo que así se ahorra dinero de mano de obra y espacio.

Otro sistema que se suele utilizar es el de ducha que va muy bien para recipientes metálicos y laminados, pero no tanto en el caso del vidrio ya que los calentamientos y enfriamientos suelen ser bastante rápidos.

Otro sistema es el de lotes que consisten en un sistema de cestos donde va el material ya envasado. Se le sumerge en agua a cierta temperatura durante un cierto tiempo y posteriormente se enfría. Si se usa vidrio, se debe tener cuidado con el choque térmico.

En los cambiadores de calor que se utiliza en continuo para alimentos líquidos sin envasar, hay que tener cuidado si los alimentos son muy viscosos ya que se podrían pegar a la pared y producirse gratinados que no serían deseables ya que disminuiría la eficiencia térmica y podrían conferir sabores y olores no deseables a los líquidos que pasaran por el lugar con posterioridad.

Como ya se indicó con anterioridad, los cambios sobre los alimentos pasteurizados son mínimos. A nivel de colores y aromas, los alimentos antes de entrar son desgasificados habitualmente para evitar oxidaciones con lo cual se evita el olor a paja o a heno que se podría dar en el producto final si se tratara de leche. En el caso del zumo, se pueden perder aromas deseables por lo que se suele recurrir o bien a aditivos, o bien a una planta recuperadora de aromas que suele ser bastante cara.⁸

4. TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA.

La implementación de nuevas tecnologías, modificación de procesos, formulaciones, equipos y áreas; son primordiales en la industria farmacéutica, para tener una mejora continua, así como el beneficio de su economía.¹⁰

La transferencia de tecnología es el medio sistemático de transferir habilidades, documentos, equipos, técnicas y sistemas entre equipos.

- Procedimiento sistemático para transferir conocimiento documentado y la experiencia obtenida durante el desarrollo y/o comercialización de una forma farmacéutica hacia el grupo receptor.
- Transición que existe entre el descubrimiento de un nuevo producto, proceso o método, y la explotación del mismo a gran escala para fines comerciales.

El proceso de transferencia de tecnología engloba la transmisión de documentación y la capacidad demostrada a una unidad receptora, para

desempeñar efectivamente los elementos críticos de la tecnología transferida a la satisfacción de todas las partes.¹¹

4.1 Etapas de la Transferencia de Tecnología

4.1.1 Pre-Transferencia

4.1.2 Implementación

4.1.3 Reporte final

4.2 Criterio de éxito de la Transferencia de Tecnología:

- a) Progresión natural del desarrollo del ciclo de vida de un producto, desde el descubrimiento de laboratorio, a través del escalamiento y desarrollo clínico hasta la comercialización.
- b) Necesidad de capacidad adicional [aumentar el tamaño de lote(escalamiento)]

4.3 Plan de Transferencia de Tecnología

- a) Para organizar el personal y las etapas del proceso.
 - La experiencia y el desempeño de los individuos involucrados asignados al proyecto tanto de los encargados de la transferencia como los receptores garantizan que la transferencia cumpla con los objetivos del proyecto.
- b) Personal
 - El equipo para realizar la transferencia y la recepción debe estar definido así como asignadas las tareas a desempeñar por cada uno de ellos.

Se requiere entonces de un plan claro y real de implementación del proyecto.¹¹

4.4 Modelo de tareas vinculadas con la Transferencia de Tecnología

Tareas clave:

- Objetivo de la transferencia.
- Definición del proyecto.
- Desarrollo de equipo.

- Evaluación de instalaciones.
- Análisis de habilidades/capacitación.
- Proceso de desarrollo /aprobación.
- Transferencia del método analítico.
- Evaluación de componentes de materias primas.
- Calidad de suministros.
- Transferencia y selección de equipos.
- Proceso de transferencia.
- Verificación.
- Revisión de datos.
- Conclusión /firmas.
- Vigilancia post-transferencia.

Durante el proceso y método desarrollados, todas las experiencias positivas o negativas deben ser registradas, así como la inclusión de detalles.

Al finalizar el desarrollo del proceso de manufactura se debe realizar un informe que incluya:

- Identificación de parámetros críticos de proceso.
- Tabla de composición cualitativa y cuantitativa.
- Comparación conjunta de procesos-métodos y equipos.

Para productos nuevos transferidos desde el punto de investigación al punto de manufactura, es necesario el desarrollo de documentos, los cuales incluyen:

- Formulación racional.
- Desarrollo de reportes.
- Protocolos, los cuales incluyen parámetros críticos del proceso y reportes, en los cuales se describen detalladamente las fallas o sucesos de la transferencia de tecnología.
- Historia de lotes críticos.
- Comparación de lotes de la unidad receptora y los lotes de referencia.
- Historia de los datos analíticos críticos.¹¹

4.5 Factores para el éxito de la transferencia de tecnología.

- Presencia del criterio de aceptación o especificación.
- Tener un claro y definido criterio de aceptación o especificación para el producto o proceso.
- El establecimiento de adecuadas instalaciones y equipo entrenado.
- La unidad receptora debe tener instalaciones, equipos, instrumentación apropiada y personal entrenado, apto para aceptar la transferencia.
- El establecimiento de protocolos y procedimientos estándares de operación.
- La transferencia de tecnología debe ser ejecutada a través de evidencia documentada mediante plan o protocolo que previamente ha sido acordado por las unidades de envío y recepción.

Debe existir evidencia documentada de que el producto, proceso o método ha sido exitosamente reproducido por la unidad receptora en concordancia con los criterios de aceptación concordados.¹¹

4.6 Factores de Negocio.

Estos factores son distintos de compañía a compañía. Desde el punto de vista de negocios, el éxito de la transferencia tecnológica está en base al balance entre:

- Costo.
- Capacidad/volumen.
- Equipos y capacidad de instalación.
- Margen de tiempo.
- Requerimientos regulatorios.

Si bien el documento de transferencia es un elemento crítico para la transferencia el verdadero éxito estará asociado con las relaciones y comunicación que se establezca entre las personas clave de los grupos de transferencia.¹¹

4.7 Transferencia de Tecnología en la Industria Farmacéutica.

La transferencia de tecnología es una herramienta primordial en el desarrollo de la industria farmacéutica de manera que se vean renovados continuamente las tecnologías, procesos, formulaciones y áreas. De esta manera se obtendrá como consecuencia un beneficio para la industria farmacéutica y para la sociedad.

En busca de este desarrollo en la industria las empresas farmacéuticas invierten gran parte de su presupuesto y tiempo en la investigación y desarrollo. De manera que se puedan generar nuevos productos, mejora de los ya existentes, mejorar métodos y mejorar áreas.

Una vez desarrollada una nueva tecnología, no siempre es posible que sea utilizada por la empresa que se encargó del desarrollo. La implementación de la nueva tecnología podrá ser utilizada por alguna otra empresa utilizando como herramienta la Transferencia de Tecnología. Esta actualmente se considera parte de los negocios de la industria farmacéutica; y es un punto en el que se enfocan las agencias regulatorias gubernamentales; por lo que la transferencia de tecnología deberá seguir ciertas normas jurídicas que regularán los negocios farmacéuticos.

4.8 Transferencia de tecnología en la industria alimentaria.

El desarrollo de nuevos productos es necesario para la industria alimentaria en la actualidad. Muchas empresas se han dado a la tarea de desarrollar o patrocinar la creación de productos novedosos o la renovación de los ya existentes.

El diseño y desarrollo de nuevos y modernos productos alimentarios es un proceso complejo y costoso, ya que las fábricas no deben cumplir solo con los estatutos y requerimientos legislativos propios a la industria alimentaria, sino contar con la aprobación del consumidor.

La empresa en la industria alimentaria que quiera desarrollar y realizar una transferencia de tecnología debe cumplir con la reglamentación aprobada por las

autoridades competentes; esto aplicara no solo al producto sino a cada aspecto del proceso de producción que pueda tener un impacto en el producto final.¹²

Las operaciones de limpieza y desinfección constituyen un proceso fundamental en las industrias alimentarias. Las necesidades en materia de higiene cambian y es necesario desarrollar soluciones que se adapten a estas necesidades. La innovación en limpieza y desinfección en la industria debe considerar todos los aspectos implicados en la higiene de forma global y avanzar en distintas líneas de innovación que proporcionen las soluciones necesarias.¹³

5. ESCALAMIENTO

El escalamiento es el proceso de incrementar el tamaño de un lote, aunque también puede definirse como el procedimiento para aplicar el mismo proceso a diferentes volúmenes de producción.¹⁴

El concepto de escalamiento parte de la propia definición de medición. Medir es asignar números a las propiedades de los objetos u operaciones de acuerdo con ciertos criterios y reglas. Pues bien, el escalamiento es el proceso mediante el cual se desarrollan los criterios y las reglas de asignación numérica que determinan las unidades de medida significativas para llevar de un tamaño dado a otro tamaño mayor o menor una operación u objeto.

Escarlar un proceso o equipo es convertirlo de su escala de investigación (laboratorio o piloto) a escala industrial (producción). Por ejemplo, en un laboratorio de investigación se desarrolla un nuevo producto con valor comercial por medio de una reacción química usando equipo como frascos matraces, mecheros, agitadores, etc. En el escalamiento se analizan las condiciones de reacción y los factores de influencia para definir los equipos necesarios (bombas, intercambiadores de calor, reactores, etc.) y proponer el proceso de producción en masa del producto.

En un principio, el escalamiento se entendía como el simple hecho de hacer más grandes las cosas. A finales del siglo XIX, los químicos alemanes, capaces de

producir en el laboratorio muchas sustancias de muy alto valor comercial no eran capaces de reproducirlo a gran escala con la misma calidad, rendimiento y pureza. Cambiar los matraces no era suficiente para producir a gran escala un producto determinado. Se dieron cuenta de que escalar una reacción química del laboratorio a nivel industrial requería de un conocimiento mayor al de la simple química. Estos problemas que se presentan en el escalamiento llevaron a Astarita a afirmar lo siguiente “No hay un algoritmo para el escalamiento a mayor volumen que nos permita predecir rigurosamente el comportamiento de un proceso a gran escala basado en el comportamiento de un proceso a menor escala”.¹⁵

Y esto quedó demostrado cuando aparece el método Haber-Bosch (para la síntesis de amoníaco), el cual tomaba en cuenta las características tanto físicas como químicas de la reacción, así como también del equipo necesario para realizarla.

Es entonces que se prueba que es necesario integrar a la física y a la química para el escalamiento de procesos.¹⁶

5.1 Principios de similaridad.

Para tener una aproximación lo más cercana posible del resultado de un proceso de escalamiento a mayor volumen hay que tener una idea clara del principio de similaridad el cual según Johnstone and Thring *“un proceso de similaridad consiste en lograr entre dos procesos, cuando se proponen los mismos objetivos por el mismo mecanismo y procedimientos, el mismo producto que cumpla con las especificaciones establecidas”*¹⁶

Existen cuatro tipos de similaridad que son importantes de considerar cuando se quiere trasladar el método a un tamaño diferente estos son:

- 1.-Similaridad geométrica.
- 2.- Similaridad mecánica: similaridad estática, cinemática y dinámica.
- 3.-Similaridad térmica.
- 4.-Similaridad química.

5.1.1 SIMILARIDAD GEOMÉTRICA.

Se refiere a la similitud geométrica entre dos cuerpos, en un aspecto tridimensional, lo cual quiere decir que todos los ángulos y longitudes deberán ser los mismos. Esto significa que cambia el tamaño pero las longitudes presentan una exacta correspondencia de manera lineal.¹⁴

5.1.2 SIMILARIDAD MECÁNICA.

El acto de aplicar una fuerza a un sistema estático o en movimiento, como por ejemplo la rotación para un proceso de mezclado, puede describirse en términos de estática, cinemática y dinámica; obteniendo dicha descripción es posible definir la similaridad mecánica entre los equipos con diferentes capacidades de volumen y las interacciones de los líquidos o semisólidos con estos.

- a) Similaridad estática: Esta sirve para relacionar la deformación del líquido no parenteral o semisólido, que es sometiendo a un estrés constante, dentro de cuerpos o estructuras de tamaños diferentes. Siempre y cuando estos cuerpos o estructuras presenten similaridad geométrica.
- b) Similaridad cinemática: Esta similaridad considera la relación anterior considerando otra dimensión, el tiempo.
- c) Similaridad dinámica: esta involucra la respuesta a otras fuerzas que intervienen en los sistemas dinámicos que como consecuencia generan cambios significativos en los productos. Estas fuerzas son presión, gravedad y fuerzas centrífugas.¹⁴

En el escalamiento a mayor tamaño si se tiene dos volúmenes de producción y si las partículas de los sistemas, por ejemplo sistemas dispersos, son geoméricamente similares y también presentan cinemática similar, estas presentarán generalmente patrones equitativos o similares en lapsos de tiempo determinados para ambos tanques, los patrones de flujo serán geoméricamente similares. De igual manera los patrones de flujo serán similares y la transferencia de calor o masa en ambos tanques presentará rangos altamente relacionados.

5.1.3 SIMILARIDAD TÉRMICA.

El flujo de calor, ya sea por radiación, convección o conducción, se presenta como otra variable en el sistema, especialmente para los sistemas en movimiento. Es necesario considerar el flujo o la cantidad de calor transferida por segundo, independientemente de que sea por radiación, convección o conducción.

5.1.4 SIMILARIDAD QUÍMICA.

Este tipo de similaridad tiene que ver con la variación de la composición química a lo largo del proceso, en función del tiempo. Esta variación puede depender en gran medida de la similaridad térmica y cinemática.

5.2 Como escalar.

El paso fundamental en el escalamiento consiste en pasar los datos obtenidos en la planta piloto a un modelo que puede ser:

- Fenomenológico: Fundamentado en algunos razonamientos teóricos pero de tipo microscópico. No involucra consideraciones moleculares y permite hacer predicción de rangos e intervalos de operación no estudiados experimentalmente.
- Empírico: El cual se postula sin bases teóricas y se espera solamente que ajuste la interacción entre los datos en el rango o intervalo de experimentación.
- De similaridad: Obtenido a partir de un análisis de similaridad con respecto a analogías físicas de tipo térmico, mecánico, geométrico, químico, etc.

En el libro ***“Development Factory: Unlocking the Potential of Process Innovation”*** Gary Pisano se enfoca en el proceso de manufactura, logrando resultados satisfactorios en el escalamiento a mayor volumen. Considerando que el proceso no solo debe ser aprobado por los productores sino también debe poder ser comercializado, para satisfacer estas necesidades Pisano llegó a la

conclusión de que no se debe basar el proceso de escalamiento a mayor escala en el proceso final, sino que se debe llevar a cabo el escalamiento de todos los componentes vistos de manera individual de manera que se pueda encontrar de forma más eficiente los problemas en el escalamiento(escalamiento modular), a que parte del proceso atribuirlos y con estos resultados hacer los arreglos necesarios.¹⁸

El escalamiento modular consiste en el escalamiento de manera individual de todos y cada uno de los componentes y unidades del proceso de manufactura, la interacción entre estos componentes es la principal causa de problemas durante el escalamiento.¹⁸

El tipo de modelo de escalamiento depende tanto del proceso en cuestión como de la geometría de los equipos involucrados.¹⁸

Los tipos de modificación son las siguientes:

-Modificación mayor. A aquella que produce un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación. Equivale al Nivel 3 de la Clasificación de Modificaciones.

-Modificación menor. A aquella que no produce un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación. Equivale al Nivel 1 de la Clasificación de Modificaciones.

-Modificación moderada. A aquella que puede producir un impacto significativo sobre la calidad y desempeño de la formulación. Equivale al Nivel 2 de la clasificación de Modificaciones.¹⁹

6. NORMAS PARA SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS

Los suplementos alimenticios deben cumplir todos los aspectos pertinentes de la legislación alimentaria en cuanto a su composición, fabricación y control.

Como los suplementos alimenticios se han diseñado para aportar nutrientes y otras sustancias fisiológicamente activas en cantidades preestablecidas, la mayor parte de los productos se fabrican usando técnicas y equipamientos especializados.

En nuestro país, las Normas Oficiales Mexicanas que controlan la producción e inocuidad de alimentos, se enfocaban en los controles sanitarios, buenas prácticas de manufactura y saneamiento para establecimientos procesadores de alimentos hasta establecimientos fijos y semifijos donde se expenden los mismos como restaurantes, negocios de comidas, comisariatos y similares. La importancia de estas Normas Oficiales Mexicanas es que están oficializando la necesidad de que cualquier procesador de alimentos, bebidas y suplementos alimenticios, tenga implementado un sistema de calidad e inocuidad de sus productos, implica el seguimiento desde las materias primas hasta el producto terminado y continúa hasta la distribución.

Cuál es la trascendencia de esta normatividad, simple y sencillamente que las empresas tendrán la obligación de implementar un plan de análisis de riesgos por obligación de la autoridad sanitaria y no solo por requerimientos de sus clientes.

Las Normas Oficiales Mexicanas implementadas para el aseguramiento de calidad de los suplementos alimenticios son:

- Norma Oficial Mexicana NOM-051-SCFI-1994, Especificaciones generales de etiquetado para alimentos y bebidas no alcohólicas pre-envasados.
- Norma Oficial Mexicana NOM-086-SSA1-1994, Bienes y servicios. Alimentos y bebidas no alcohólicas con modificaciones en su composición. Especificaciones nutrimentales.
- Norma Oficial Mexicana NOM-093-SSA1-1994, Bienes y servicios. Prácticas de higiene y sanidad en la preparación de alimentos que se ofrecen en establecimientos fijos.

-Norma oficial mexicana NOM-130-SSA1-1995, Bienes y servicios. Alimentos envasados en recipientes de cierre hermético y sometidos a tratamiento térmico. Disposiciones y especificaciones sanitarias.

-Norma Oficial Mexicana NOM-251-SSA1-2009, Prácticas de higiene para el proceso de alimentos, bebidas o suplementos alimenticios.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Nos ha tocado vivir en el siglo del conocimiento. Actualmente las empresas se enfrentan a cambios tecnológicos como un camino para el crecimiento y la competitividad, artículos nuevos aparecen cada vez con mayor frecuencia y en menos tiempo. La implementación de nuevas tecnologías, formulaciones, equipos y áreas; son primordiales en la industria farmacéutica, para tener una mejora continua, así como para el beneficio económico.

La Transferencia de Tecnología consiste en un acto mediante el cual una persona, transfiere a otra persona un conocimiento útil para el logro de sus fines. Para realizar la Transferencia de Tecnología del proceso de fabricación de un suplemento alimenticio líquido a partir de uno sólido es necesario conocer detalladamente el proceso de fabricación a escala piloto lo que permitiría tener claro, cuáles son las tareas o conocimientos que proporcionen verdaderas ventajas en el mercado.

Estas nuevas tecnologías comprenden conocimientos sistemáticos y experimentales; en los cuales también se incluyen los procesos, o modificación de procesos de fabricación. Los documentos a obtener durante el desarrollo de un proceso son un elemento crítico, pero el verdadero éxito estará asociado con las relaciones y comunicación que se establezca entre las personas claves en los puntos de transferencia.

Conociendo el método y sus PCC (Puntos Críticos de Control) es posible tener una metodología a seguir para que con éxito el conocimiento y experiencia generada en el desarrollo sean aplicables a la fabricación del mismo y con ello asegurar un producto líquido de sabor agradable que cumpla con las características organolépticas y de estabilidad física requeridas de acuerdo a la normatividad vigente (NOM-251-SSA1-2009. Prácticas de higiene para el proceso de alimentos, bebidas o suplementos alimenticios. SSA. México DF, 2009.)

III. OBJETIVO

General:

Redactar la documentación necesaria para la *Transferencia de Tecnología* de un proceso de producción de un suplemento alimenticio líquido obtenido a partir de uno sólido.

Particulares:

1. Participar en el desarrollo del proceso de producción del suplemento alimenticio partiendo de una forma sólida a una líquida.
2. Identificar los puntos críticos de control (PCC)
3. Elaborar una propuesta de escalamiento.
4. Redactar los documentos necesarios para llevar a cabo un adecuado proceso de transferencia.

IV. HIPÓTESIS

El conocimiento de los factores que durante la producción afectan la calidad del producto permite llevar a cabo un control que hará posible la producción a gran escala cumpliendo con las normas de calidad. La adecuada comunicación que se logra a través del intercambio de la documentación necesaria para la transferencia, es necesaria para la obtención de un producto que cumpla con las especificaciones establecidas.

V. DISEÑO EXPERIMENTAL.

1. POBLACIÓN.

- Lotes de producción en San Miguel de Proyectos Agropecuarios, PP.

2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Apariencia (libre de materia extraña).
- Olor (característico, agradable).
- Sabor (característico, agradable).
- Textura (característica, agradable).

3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Apariencia (presencia de materia extraña, fugas)
- Sabor (desagradable, agrio)
- Olor (desagradable, agrio)
- Color (no característico)

VI. MATERIAL Y EQUIPO

Material.

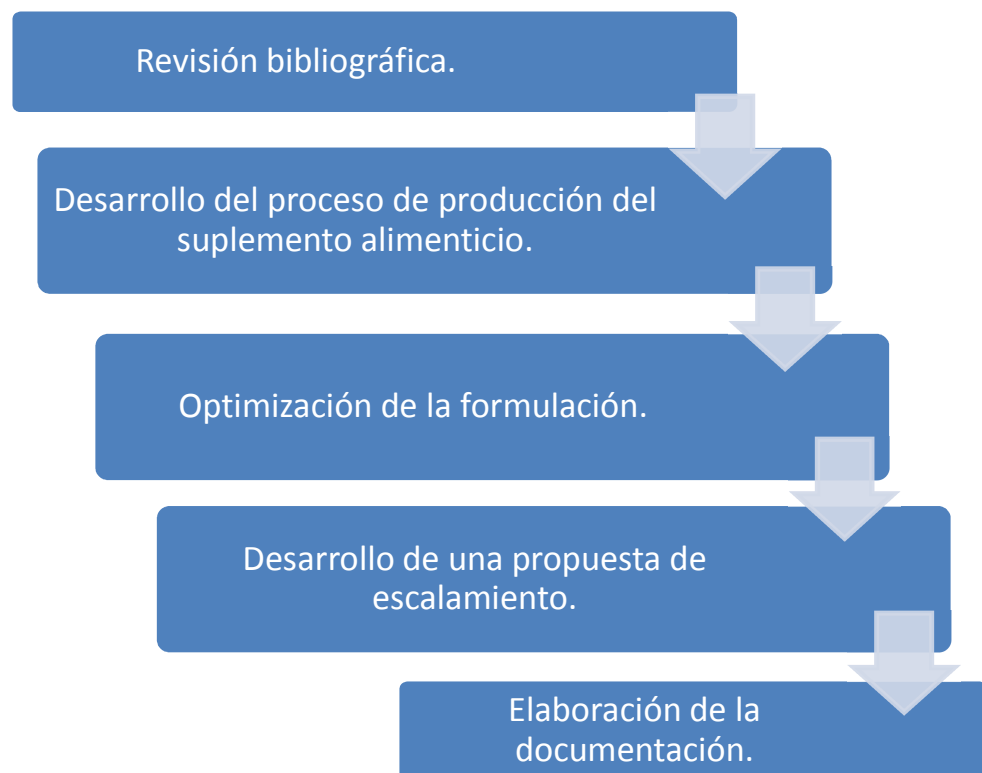
- Espátula de acero inoxidable.
- Recipientes de acero inoxidable de 1 L.
- Termómetro de -20 a 150°C.
- Probeta de 250 mL base de plástico.
- Probeta de 10 mL base de plástico.
- Tubos de vidrio de 10 y 15 cm.
- Vasos de precipitado de 100 mL.
- Vasos de precipitado de 200 mL.
- Gradilla metálica.
- Cronómetro tipo digital.
- Encendedor de uso diario.
- Guantes de látex sin esterilizar.
- Alcohol 96°.
- Agua purificada
- Hidrocoloides.

Equipo.

- Balanza analítica

1. Sartorius Modelo MA 30 BML-2
 2. ADAM AFP-110L
- Parrilla de calentamiento y agitación
 - THERMOMIX marca Vorweck
 - Equipo piloto de Pasteurización UHT marca y modelo San Miguel de Proyectos Agropecuarios S.P.R de R.S (**Anexo 1**)
 - PC para elaboración de documentación Office 2003
 - Memoria USB (registro de temperaturas durante la pasteurización) elaborada por San Miguel de Proyectos Agropecuarios S.P.R de R.S.

VII. DIAGRAMA DE FLUJO.



VIII. METODOLOGÍA

Apoyo en el desarrollo del proceso de producción

- Se procedió a incorporar los componentes (**cuadro1**) de manera que se obtuviera la consistencia y características deseadas, las cuales consistían en un producto con características similares al suplemento alimenticio modelo. El proceso que se aplicó se puede observar en el **cuadro 3**.
- De no obtener las características deseadas en el producto final se procedía a analizar las fallas en el proceso y a poner solución a estas.
- En el camino para la obtención de propiedades ideales del suplemento alimenticio modelo se decidió la aplicación a la fórmula de hidrocoloides, debido a que estos no solo actúan como agentes espesantes y gelificantes sino que también proporcionan estabilidad a las emulsiones.
- Se probaron varias formulaciones con diferentes hidrocoloides a diferentes concentraciones, de los cuales con los que se obtuvieron mejores resultados se pueden observar en el **cuadro 2**
- A lo largo del desarrollo del proceso se observó que el mezclado y la temperatura son factores decisivos en las características finales del producto. Debido a que en el proceso (**cuadro 3**) el mezclado no fue uniforme y la temperatura no fue constante se procedió a la obtención del aparato Thermomix modelo TM31, con el cual se logró poner solución a dichos problemas. El proceso que se realizó utilizando el aparato **Thermomix** modelo TM31 se puede observar en el **cuadro 4**
- Al producto obtenido se le separaba en dos partes. A una se le realizaba un análisis microbiológico y se incubaba a 35°C y a la otra se le aplicaba el proceso de pasteurización UHT. De igual manera una vez aplicado el proceso de pasteurización se realizaba análisis microbiológico.

Documentación

- Se redactó la documentación necesaria para realizar la transferencia de tecnología utilizando como respaldo de información las bitácoras, reportes y resultados obtenidos a lo largo del desarrollo del método. De igual manera se complementa la documentación con especificaciones y recomendaciones que se han descubierto a lo largo del desarrollo del proceso y que permiten obtener un producto de calidad.

Propuesta de escalamiento

Debido a que se puede presentar la necesidad de llevar el proceso a una mayor escala se diseñó la propuesta de escalamiento. Esta se redactó en conjunto con la documentación para que la transferencia de tecnología se pueda adaptar más a las necesidades del receptor.

Cuadro 1. Componentes de la fórmula

AMX
Aislado S
Caseinato 1
Caseinato 2
Premezcla VS
Suero de leche
Goma (especificar)
Agua
Aceite vegetal

Cuadro 2. Hidrocoloides

Clave de la goma
TH-S
MI-D4
GA 8048
GX-521

Cuadro 3. Proceso de elaboración del suplemento alimenticio.

Material y equipo	Condiciones y recomendaciones
-Mezclador de asas -Parrilla de calentamiento -Balanza analítica (ADAM AFP-110L) -Probeta de 250 mL -Tubos de ensayo de 13 x 100 mm -Vaso de precipitado con capacidad de 200 mL -Equipo piloto Pasteurizador UHT marca y modelo San Miguel de Proyectos Agropecuarios S.P.R de R.S	-Humedad Relativa 60 % -Temperatura: 25 ± 5 °C -No alterar el orden de adición de los insumos. -Verificar la adecuada solubilización de la goma utilizada.
Surtir todos los componentes. 1. Agregar el aceite (6.7mL) y calentar hasta 80 ± 5 °C, agitar y homogenizar con el mezclador de asa durante 10 minutos.	

2. Agregar cuidadosamente la goma (especificar goma) evitando en lo posible la formación de grumos. Homogenizar durante 1 minutos a 80 °C
3. Agregar el Aislado S (6.7g) y el agua (190mL), homogenizar.
4. Agregar los insumos restantes en el siguiente orden:
 - a. Suero de leche (9.8g).
 - b. Caseinato 1(1.7g).
 - c. Caseinato 2(0.6g).
 - d. Premezcla VS (0.88g)
 - e. AMX (21.6g)
5. Homogenizar durante 15 minutos.
6. Llenar 20 Tubos de ensayo de 13 x 100 mm con 6 mL del producto.

Pasteurización.

1. Pasteurizar las muestras bajo las siguientes condiciones:
 - a. Presión caldera: 2.5 ATM
 - b. Temperatura de la cámara del tubo sensor 115-120 °C
2. Para conocer las condiciones adecuadas de pasteurización el tiempo de contacto se modificaba en cada pasteurización, de manera que se pudiera identificar el tiempo de contacto adecuado para el suplemento alimenticio.
3. Se tomó una muestra representativa del lote y se realizaron las pruebas de control establecidas.
 - a. Apariencia.
 - b. Color.
 - c. Olor.
 - d. Pérdida de peso.
 - e. Densidad.

Cuadro 4. Proceso de elaboración del suplemento alimenticio utilizando el *Thermomix TM31* marca Vorwerk.

Material y equipo	Condiciones y recomendaciones
-Thermomix TM31 marca Vorwerk -Parrilla de calentamiento -Balanza analítica (ADAM AFP-110L) -Probeta de 250 mL -Tubos de ensayo de 13 x 100 mm -Vaso de precipitado con capacidad de 200 mL -Equipo piloto Pasteurizador UHT marca y modelo San Miguel de Proyectos Agropecuarios S.P.R de R.S. -Gradilla metálica. -Cronometro tipo digital. -Encendedor de uso diario. -Guantes de látex sin esterilizar. -Memoria USB (registro de temperaturas durante la pasteurización elaborada por San Miguel de Proyectos Agropecuarios S.P.R de R.S.).	-Humedad Relativa 60 % -Temperatura: 25 ± 5 °C -No alterar el orden de adición de los insumos. -Verificar la adecuada solubilización de la goma utilizada.
Surtir todos los componentes. 1. Agregar el aceite (6.7mL) dentro del <i>Thermomix</i> y calentar hasta 80 °C, agitar a una velocidad de 4.5 (1550 rpm) homogenizar durante 10 minutos. 2. Coloque el aspa de mariposa del <i>Thermomix</i> y agregar cuidadosamente	

la goma (especificar goma) evitando en lo posible la formación de grumos. Homogenizar durante 1 minutos a 80 °C y 4.5 (1550 rpm).

3. Agregar el Aislado S (6.7g) y el agua(190mL), homogenizar

4. Agregar los insumos restantes en el siguiente orden:

- a. Suero de leche (9.8g).
- b. Caseinato 1(1.7g).
- c. Caseinato 2(0.6g).
- d. Premezcla VS (0.88g)
- e. AMX (21.6g)

4. Homogenizar durante 15 minutos. La dirección debe ser 13 minutos a la derecha y 2 minutos a la izquierda a una temperatura de 80 °C, velocidad de 4.5 (1550 rpm).

5. Llenar 20 Tubos de ensayo de 13 x 100 mm con 6 mL del producto.

Pasteurización.

1. Pasteurizar las muestras bajo las siguientes condiciones:

- a. Presión caldera: 2.5 ATM
- b. Temperatura de la cámara del tubo sensor 115-120 °C

2. Para conocer las condiciones adecuadas de pasteurización el tiempo de contacto se modificaba en cada pasteurización, de manera que se pudiera identificar el tiempo de contacto adecuado para el suplemento alimenticio.

3. Se tomó una muestra representativa del lote y se realizaron las pruebas de control establecidas.

- a) Apariencia.
- b) Color.
- c) Olor.
- d) Pérdida de peso.
- e) Densidad.

IX. RESULTADOS

Tablas de estabilidad del suplemento alimenticio en desarrollo.

Tabla 5.

Observaciones después de 3 días de su elaboración.					
Muestras pasteurizadas e incubadas.					
MUESTRA.	1	2	3	4	CONTROL.
GOMA.	GA-8048 (0.05%)	GX-521 (0.03%)	MI-D4 (0.100%)	TH-S (0.1%)	S/G
OBSERVACIONES.	Todas las muestras están hechas queso, ya presentan separación y una capa con apariencia a nata en la parte superior del tubo. Las muestras están descompuestas.	Se observan pequeñas burbujas, separación y una apariencia de queso en toda la muestra. Presenta una capa de nata en la parte superior del tubo.	Todas las muestras están gelificadas y se observan separaciones y una nata en la parte superior del tubo.	Hay presencia de líquido en algunas muestras. Otras están hechas queso con algunas separaciones.	Todas las muestras presentan pocos líquidos. Ya están hechas queso y con separaciones.
Observaciones generales.					
Todas las muestras están descompuestas, todas presentan apariencia de queso o nata y en algunos casos hay sedimentación y separación de fases.					
Nota:					
1. Todas las muestras contienen 190 mL de agua, 6.7 mL de aceite, 12.2 g de aislado S y 17.87 g de suero de leche.					
2. El tamaño del tubo de ensayo es de 10 cm.					

Tabla 6.

Observaciones después de 3 días de su elaboración. Muestras pasteurizadas y almacenadas a temperatura ambiente, no incubadas.					
MUESTRA.	1	2	3	4	CONTROL.
GOMA.	GA-8048 (0.05%)	GX-521 (0.03%)	MI-D4 (0.1%)	TH-S (0.1%)	-----
OBSERVACIONES.	Todas las muestras se encuentran estables en estado líquido, solo presentan sedimentos.	Todas las muestras presentan sedimentación y un líquido muy claro.	Se observan en las muestras una apariencia a arena, las muestras están en estado líquido.	Todas las muestras se encuentran estables en estado líquido, hay presencia de sedimentos.	-----
Observaciones generales. Las muestras no incubadas como se pudo observar, presentan mayor estabilidad, ninguna muestra presenta la formación de un tipo queso o nata. Las muestras que presentan mejor resultado son las que en su formulación contienen las gomas TH-S con la cual solo se observa una pequeña cantidad de sedimentos y la goma GA-8048 con la cual las muestras poseen una mejor apariencia.					
Nota: 1. Todas las muestras contienen 190 mL de agua, 6.7 mL de aceite, 12.2 g de aislado S y 17.87 g de suero de leche. 2. El tamaño del tubo de ensayo es de 10 cm.					

Tabla 7.

Observaciones después de 3 días de su elaboración. Muestras no pasteurizadas y almacenadas a temperatura ambiente, no incubadas.					
MUESTRA.	1	2	3	4	CONTROL.
GOMA.	GA-8048 (0.05%)	GX-521 (0.03%)	MI-D4 (0.1%)	TH-S (0.1%)	-----
OBSERVACIONES	Todas las muestras presentan sedimentación, están en estado líquido.	Las muestras están en estado líquido, presentan sedimentación.	En estas muestras se observa la formación a queso con algunas separaciones, en la parte superior se observa una capa de burbujas pequeñas.	Las muestras se encuentran estables en estado líquido, solo presentan sedimentación.	-----
Observaciones generales. Se observó que la pasteurización tiene un efecto favorable en la estabilidad del producto, ya que en este caso las muestras a las que no se les aplicó el proceso de pasteurización presentaron descomposición y sedimentación sin excepción. En condiciones aceleradas todas las muestras presentaron descomposición, suceso que incluso presenta el <i>suplemento alimenticio modelo</i> . En base a lo anterior se puede concluir que la vida útil del producto se va acrecentando cuando a este se le aplica un proceso de pasteurización UHT, la vida útil se acrecentará siempre y cuando este producto se almacene en condiciones adecuadas.					
Nota: 1. Todas las muestras contienen 190 mL de agua, 6.7 mL de aceite, 12.2 g de aislado S y 17.87 g de suero de leche. 2. El tamaño del tubo de ensayo es de 10 cm.					

Tabla 8.

Observaciones después de 4 días de su elaboración. Muestras pasteurizadas e incubadas.					
MUESTRA.	1	2	3	4	CONTROL.
GOMA.	GA-8048 (0.05%)	GX-521 (0.03%)	MI-D4 (0.1%)	TH-S (0.1%)	S/G
OBSERVACIONES.	Todas las muestras están gelificadas y ya están hechas queso.	Se observa la presencia de líquido en los tubos, todas las muestras ya están hechas queso con separaciones.	Las muestras presentan separación y todas se encuentran hechas queso.	Se observa en todas las muestras la formación de queso con separaciones.	Ya están hechas queso todas las muestras, presentando separaciones y poco líquido.
Observaciones generales. Sin resultados.					
Nota: 1. Todas las muestras contienen 190 mL de agua, 6.7 mL de aceite, 12.2 g de aislado S y 17.87 g de suero de leche. 2. El tamaño del tubo de ensayo es de 10 cm.					

Tabla 9.

Observaciones después de 4 días de su elaboración. Muestras pasteurizadas y almacenadas a temperatura ambiente, no incubadas.					
MUESTRA.	1	2	3	4	CONTROL.
GOMA.	GA-8048 (0.05%)	GX-521 (0.03%)	MI-D4 (0.1%)	TH-S (0.1%)	-----
OBSERVACIONES.	Todas las muestras se encuentran estables en estado líquido. Presenta sedimentación.	Se observó sedimentación, están en estado líquido en la parte superior del tubo se observó una capa con forma de nata.	Hay presencia de sedimentos, la muestra es estable en estado líquido.	Las muestras siguen estables (líquidas) con una capa en forma de nata en la parte superior del tubo. Presenta sedimentación.	Todas las muestras ya presentan sedimentación y una capa de nata en la parte superior del tubo.
Observaciones generales. La aplicación del proceso de pasteurización alarga la vida útil del producto cuando este se almacena a temperatura ambiente. Cuando se aplicaron las condiciones aceleradas (incubación a 45 °C) se observó que al 3° y 4° día después de su elaboración todas las muestras estuvieron descompuestas.					
Nota: 1. Todas las muestras contienen 190 mL de agua, 6.7 mL de aceite, 12.2 g de aislado S y 17.87 g de suero de leche. 2. El tamaño del tubo de ensayo es de 10 cm.					

Tabla 10.

Observaciones después de 4 días de su elaboración. Muestras no pasteurizadas y almacenadas a temperatura ambiente, no incubadas.					
MUESTRA.	1	2	3	4	CONTROL.
GOMA.	GA-8048 (0.05%)	GX-521 (0.03%)	MI-D4 (0.1%)	TH-S (0.1%)	-----
OBSERVACIONES.	Estas muestras se encuentran estables en su estado líquido, solo se observa sedimentación.	Presentan sedimentos, las muestras se encuentran estables (liquidas).	Formación de queso y sedimentación.	Todas las muestras siguen estables (liquidas).	-----
Observaciones generales. Todas las muestras incubadas a 45 °C se descompusieron, esto también ocurrió de igual manera con la muestra tomada del <i>suplemento alimenticio modelo</i> . Las únicas muestras que no se descompusieron son las de los tubos que no se les dio contacto de esterilización UHT, que se dejaron a temperatura ambiente y los tubos que si se les dio contacto UHT, pero no fueron incubadas.					
Nota: 1. Todas las muestras contienen 190 mL de agua, 6.7 mL de aceite, 12.2 g de aislado S y 17.87 g de suero de leche. 2. El tamaño del tubo de ensayo es de 10 cm.					

X. ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Durante el transcurso de este proyecto, se participó en el desarrollo de un proceso para la elaboración de un suplemento alimenticio líquido partiendo de uno sólido. La integración con el equipo líder encargado del desarrollo del proceso nos dio a conocer los avances obtenidos hasta el momento de nuestra integración al proyecto.

El objetivo era incorporar en un producto líquido los componentes comúnmente utilizados en este tipo de mezclas vitamínicas para obtener un producto uniforme y consistente y con ello evitar cuestiones organolépticas o de estabilidad física negativas.

A lo largo del desarrollo, se probaron distintas formulaciones para obtener aquella que aportara el perfil nutricional buscado además de generar la viscosidad óptima, muy similar a la del suplemento alimenticio modelo.

Teniendo el método por el cual se podía obtener el suplemento alimenticio líquido, se procedió a mejorar el producto final.

El siguiente paso del proceso de desarrollo consistió en buscar mediante ensayo y error el método adecuado para mejorar propiedades organolépticas (ya que el producto final contenía grumos, sedimentos o consistencia no adecuada) y de estabilidad (esto debido a que no tenía una alta vida de anaquel) del suplemento alimenticio líquido.

La presencia de grumos y sedimentos se asoció principalmente a un mal proceso de mezclado, el cual debía ser homogéneo y constante, ambas características no se cumplían debido a que se utilizó un batidor de mano con doble aspa y el personal del laboratorio se encargó de hacer el movimiento de rotación de las espas manualmente, lo cual generó errores ya que al realizarse el mezclado con diferente personal se obtenía diferente resultado.

La apariencia no deseada se pudo deber también a que no se mantenía una temperatura constante, debido a que se calentaba con parrilla y una vez que se llegaba a la temperatura deseada se detenía el flujo de calor por lo que la temperatura oscilaba entre $\pm 5^{\circ}\text{C}$ de la temperatura deseada.

La consistencia del producto final tampoco era la deseada, se quería obtener un producto con características similares al suplemento alimenticio modelo. Debido a que la consistencia del producto final no era tipo malteada sino muy líquida se tomó la decisión de adicionar hidrocoloides (gomas) debido a que estos, no solo tienen la propiedad de actuar como agentes espesantes y gelificantes, sino que también poseen la propiedad de proporcionan estabilidad a las emulsiones.

Se probaron 14 hidrocoloides (gomas) a diferentes concentraciones, y las que generaron, al adicionarse, la consistencia deseada fueron solo cuatro: la TH-S a una concentración del 0.1 %, la MI.D4 al 0.1%, la GA 8048 al 0.05% y la GX-501 al 0.03 %

Los problemas asociados con el mezclado y temperatura se solucionaron con la adquisición del aparato Thermomix modelo TM31, el cual mantenía una velocidad de mezclado y temperatura constantes.

Con el objeto de alargar la vida útil del producto después de la elaboración se le aplicó al suplemento alimenticio un proceso de pasteurización conocido como ***Pasteurización UHT***, realizado con un aparato piloto diseñado en la Planta Piloto de San Miguel de Proyectos Agropecuarios. Se variaron las condiciones y el tiempo de contacto hasta encontrar con cuales se obtenía mejor resultado. El resultado deseado era que el producto se conservara por más tiempo dentro de las condiciones de calidad en almacenamiento.

A lo largo del periodo de desarrollo, se determinaron variables cruciales para el proceso involucradas directamente con la afectación del mismo. Por ello se recomendó poner atención especial en estas etapas del proceso al momento de realizarlas.

En cada etapa del proceso se consideraron ciertas variables cruciales. En el premezclado de debió considerar el tiempo, la velocidad y la carga. En el mezclado el tamaño de la carga, la velocidad, el tiempo y la temperatura. En el proceso de pasteurización se consideró la temperatura y el tiempo de contacto.

Al producto una vez pasteurizado se le realizó un análisis microbiológico los resultados se pueden observar en el **Anexo 3**. De las muestras mandadas a laboratorio para cultivo de cuenta total, solo la de la clave 066 se le detectó 0 UFC.

Para esta muestra cuya clave es 066, se tenía contemplado 1 minuto de contacto pero debido a un descuido (dejar la llave de paso de vapor abierto) se aplicó a la muestra más de 5 minutos de tiempo de contacto. Una vez obtenidos los resultados se observó que la muestra no presentó desarrollo de microorganismos, lo cual nos dice que entre más tiempo de contacto hay menor es la probabilidad de que exista crecimiento microbiano.

A lo largo del proceso se deberá documentar y notificar los cambios aplicados, y como estos afectaron al producto, si aquellos cambios fueron positivos o negativos. Si se aprueba el proceso se redactará cada año un reporte de los sucesos que se hayan presentado en la producción.¹⁸

Si se desea cambiar el lugar de manufactura se deberán archivar todos los documentos que estén relacionados con el proceso de manufactura y las pruebas realizadas al producto, así como una descripción de instalaciones y equipo. Este proceso de intercambio deberá ser monitoreado por personal competente de manera que el proceso se realice de manera legal y por acuerdo de ambas partes.¹⁸

Debido al conocimiento adquirido durante el desarrollo del método para la producción de un suplemento alimenticio de sólido a líquido fue posible realizar el diseño de una propuesta de escalamiento **(Anexo 4)**

La decisión de llevar un proceso de manufactura a una escala mayor tiene como propósito obtener un beneficio económico a partir de la obtención de producto en mayor volumen, cuando este posee un alto grado de demanda por parte del consumidor. Con el proceso de escalamiento se busca disminuir el costo de producción por unidad de producto, ya que se considera que al obtener las materias primas en una mayor cantidad, se podrá obtener una reducción en el costo de estas, con el proveedor. También hay ventajas económicas adicionales como la distribución de mayor producto al mercado en un menor lapso de tiempo, lo que genera una mejor respuesta a las demandas del mercado.

Pese a todos los beneficios para la industria alimentaria no hay muchos estudios para la producción a gran escala de líquidos no parenterales y semisólidos, especialmente cuando se trata de sistemas dispersos.

Esta deficiencia en la aplicación del escalamiento a mayor volumen en líquidos no parenterales y semisólidos se basa en que pese a que las propiedades cinéticas y termodinámicas no presentan cambio al variar el tamaño de lote, otras propiedades como las mecánicas, térmicas y químicas van a presentar un cambio significativo, lo que le da al sistema disperso a escala mayor características de producto terminado impredecibles.

Si el producto terminado no tiene las características de calidad requeridas, debido a la aplicación de un proceso de manufactura a mayor escala no adecuado; ya que a una mayor escala se pueden presentar problemas que no eran de importancia o siquiera percibidos en la escala piloto; el resultado será contraproducente, por la pérdida de material, tiempo, y recursos.

El método empírico más utilizado para dar solución a estos problemas de predicción en el escalamiento a mayor volumen de líquidos no parenterales y semisólidos ha sido la prueba-error.

En algunos casos el escalamiento a mayor volumen de líquidos no parenterales y semisólidos, cuando se trata de un producto con una baja viscosidad y de una sola fase se facilita, ya que se puede asumir que su comportamiento puede ser predecible y en estos casos bastaría con utilizar aparatos con una alta similitud geométrica, lo cual teóricamente le daría las mismas condiciones al proceso.

Dicha solución no es segura y mucho menos aplicable a sistemas dispersos.

Las pruebas ensayo-error dependen de pequeños cambios de condiciones en el escalamiento. Esta alternativa no es aceptable ya que consume mucho tiempo, y recursos, los cuales representan una importante pérdida de dinero. Un apropiado desarrollo del proceso de escalamiento debe incluir una disminución en costos y resultados efectivos en el menor tiempo posible.

Conociendo las correlaciones entre los componentes es posible predecir de manera lo suficientemente aproximada para llevar a cabo un escalamiento exitoso, para esto se requiere de modelos matemáticos del proceso de manufactura y la validación experimental del modelo matemático a diferentes volúmenes.

Desgraciadamente no hay guías o modelos cuando se trata de líquidos, principalmente de sistemas dispersos, y semisólidos, los cálculos y

extrapolaciones adecuados para un sistema en específico no son los correctos para otros, por lo tanto el método más utilizado para estos sistemas es la prueba-y-error.

Una vez aplicada la propuesta de escalamiento, se puede saber si el método cumple con el principio de similaridad, de ser así significará que utilizando el mismo mecanismo, procedimientos y aparatos con proporciones geométricas iguales (lo cual en este caso se puede realizar debido a que se aumenta el volumen pero no demasiado para que no sea necesario cambiar los equipos) se obtendrá el mismo producto con las especificaciones de calidad establecidas.

De cumplirse el principio de similaridad se podrá concluir que aplicando el mismo procedimiento, mecanismo y aparatos industriales a mayores volúmenes se obtendrá el mismo resultado siempre y cuando se cumplan con la similaridad geométrica y condiciones iguales como temperatura y velocidad de mezclado.

De no obtenerse el mismo resultado se analizará cada uno de los aspectos más críticos identificados durante el desarrollo del proceso, los cuales son velocidad de mezclado, temperatura, y tiempo de mezclado. En base al análisis de estas fallas se podrá concluir si es necesaria la aplicación de un cambio en el método y si estos cambios se podrían aplicar de manera lineal a escalas industriales.

El sistema documental es el único medio que permite demostrar que las actividades que se han llevado a cabo cumplen con los requerimientos para obtener productos de calidad.

La redacción de la documentación es crucial en un proceso de transferencia de tecnología, implica que cada aspecto de un proceso sea de importancia o no quede redactado o señalado, de modo que la experiencia y conocimiento adquirido previo a la transferencia sea transmitido, ya que un ligero cambio en el proceso podrá generar un resultado no deseado, y un gasto económico.

El flujo de la información en los documentos deberá cumplir con las bases necesarias para que la adquisición de tecnología se realice en las condiciones más equitativas y razonables de manera que ambas partes obtengan el beneficio.

Parte de la documentación elaborada se puede revisar en el **Anexo 5**.

XI. CONCLUSIONES

Se realizó la participación en el desarrollo del proceso de producción del suplemento alimenticio, los resultados obtenidos constituyen una vista general de las actividades desarrolladas en la Planta Piloto de San Miguel de Proyectos Agropecuarios cuyo propósito es llevar a cabo la transferencia y posteriormente el escalamiento del proceso final desarrollado por la misma.

Las actividades realizadas a lo largo del proceso de investigación hasta la obtención de la metodología final para la producción del suplemento alimenticio nos permitió involucrarnos en aspectos del proceso que son factores de riesgo durante la producción.

Se generó la documentación necesaria para llevar a cabo una transferencia de tecnología, este sistema documental fue redactado durante el proceso y constituye la parte central de este trabajo cuyo objetivo es asegurar la continuidad del desarrollo de un nuevo producto con la seguridad de que los datos reunidos son certeros y proveen información confiable que es producto de una estrategia previamente definida.

Puede ser que se presenten nuevos problemas en la aplicación del método de producción, pero teniendo la información de la transferencia de tecnología también se podrá encontrar cómo poner solución a estos.

La documentación que se generó durante este proyecto además de incluir todo lo relacionado a la producción anexa una propuesta de escalamiento.

La propuesta de escalamiento se elaboró para el procedimiento utilizado, esto implica realizar el escalamiento con un volumen mayor al trabajado experimentalmente, pero el cual no sea demasiado mayor y con ello conocer cuáles son los parámetros que hay que cuidar durante la fabricación del producto a mayor escala.

La aplicación previa de un estudio de escalamiento que busca la transferencia de tecnología a mayor volumen retribuye en términos económicos, así como en la búsqueda constante de mejorar la calidad de los productos.

El éxito de la transferencia de tecnología consiste en que las herramientas estén correctamente estructuradas. De ahí surge la importancia del contenido y correcta redacción de la documentación.

La documentación involucrada en este trabajo es parte primordial de la tarea de investigación de la planta piloto de San Miguel de Proyectos Agropecuarios motivo por el cual es de carácter confidencial y sólo se anexa algunos documentos.

ANEXOS

ANEXO 1

**Imágenes del equipo piloto pasteurizador UHT marca y modelo San Miguel
de Proyectos Agropecuarios S.P.R de R.S.**



Figura 1. Equipo piloto pasteurizador UHT marca y modelo San Miguel de Proyectos Agropecuarios S.P.R de R.S.



Figura 2. Equipo piloto pasteurizador UHT marca y modelo San Miguel de Proyectos Agropecuarios S.P.R de R.S.

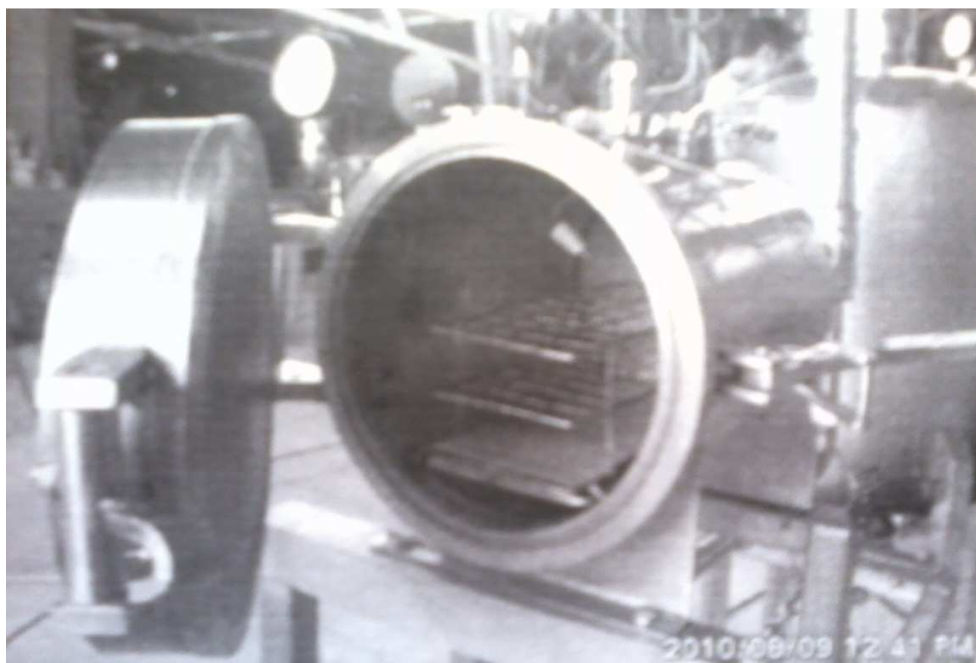


Figura 3. Equipo piloto pasteurizador UHT marca y modelo San Miguel de Proyectos Agropecuarios S.P.R de R.S.

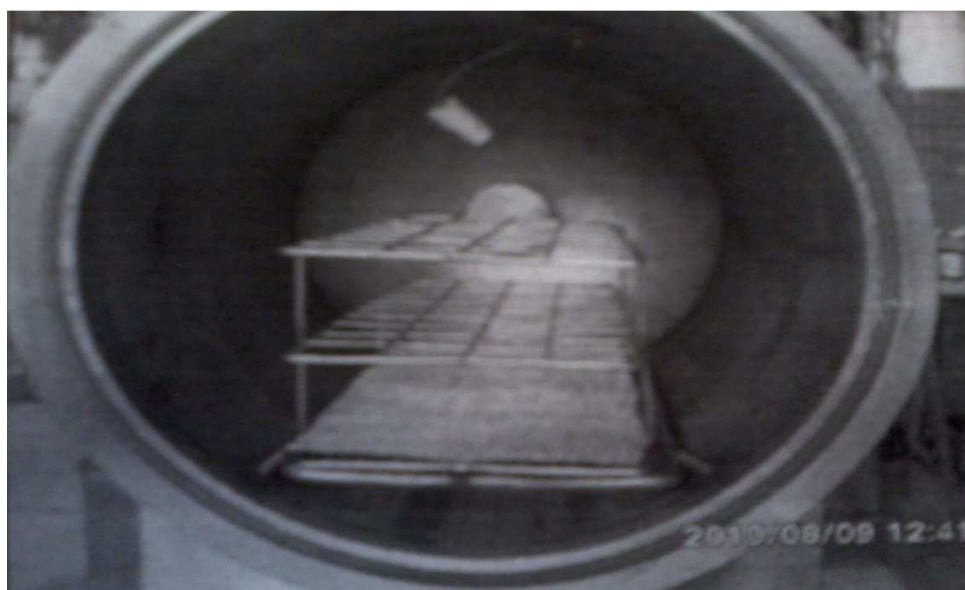


Figura 4. Equipo piloto pasteurizador UHT marca y modelo San Miguel de Proyectos Agropecuarios S.P.R de R.S.

ANEXO 2

Tablas de cifras obtenidas del conteo microbiológico del suplemento alimenticio en desarrollo.

Tabla 11. PRODUCTO: SUPLEMENTO ALIMENTICIO MUESTRA #1 (P1)**CLAVE DE MUESTRA: 010/R&D-064.**

ENSAYOS MICROBIOLOGICOS.	RESULTADOS M^{-1}	REFERENCIA BIBLIOGRAFICA.
*Cuenta de bacterias aerobias en placa En agar para cuenta estándar, incubadas a 35 °C durante 48 h	120 000 000 UFC/mL	NOM-092-SSA1-1194
*Sensibilidad mínima de detección del recuento en placa por vertido es 1 UFC/g. * Valor estimado por encontrarse los valores fuera del intervalo de 25-250 colonias en placas contadas (CBA)*.		

Tabla 12. PRODUCTO: SUPLEMENTO ALIMENTICIO MUESTRA #2 (P2-3-4)**CLAVE DE MUESTRA: 010/R&D-064.**

ENSAYOS MICROBIOLOGICOS.	RESULTADOS M^{-2}	REFERENCIA BIBLIOGRAFICA.
*Cuenta de bacterias aerobias en placa En agar para cuenta estándar, incubadas a 35 °C durante 48 h	110 000 000 UFC/mL	NOM-092-SSA1-1194
*Sensibilidad mínima de detección del recuento en placa por vertido es 1 UFC/g. * Valor estimado por encontrarse los valores fuera del intervalo de 25-250 colonias en placas contadas (CBA)*.		

Tabla 13. PRODUCTO: SUPLEMENTO ALIMENTICIO MUESTRA #3 (P5)**CLAVE DE MUESTRA: 010/R&D-064.**

ENSAYOS MICROBIOLOGICOS.	RESULTADOS M^{-3}	REFERENCIA BIBLIOGRAFICA.
*Cuenta de bacterias aerobias en placa En agar para cuenta estándar, incubadas a 35 °C durante 48 h	66 000 000 UFC/mL	NOM-092-SSA1-1194
*Sensibilidad mínima de detección del recuento en placa por vertido es 1 UFC/g. * Valor estimado por encontrarse los valores fuera del intervalo de 25-250 colonias en placas contadas (CBA)*.		

Tabla 14. PRODUCTO: SUPLEMENTO ALIMENTICIO MUESTRA #1 (P1)**CLAVE DE MUESTRA: 010/R&D-064.**

ENSAYOS MICROBIOLOGICOS.	RESULTADOS M^{-4}	REFERENCIA BIBLIOGRAFICA.
*Cuenta de bacterias aerobias en placa En agar para cuenta estándar, incubadas a 35 °C durante 48 h	110 000 000 UFC/mL	NOM-092-SSA1-1194
*Sensibilidad mínima de detección del recuento en placa por vertido es 1 UFC/g. * Valor estimado por encontrarse los valores fuera del intervalo de 25-250 colonias en placas contadas (CBA)*.		

Tabla 15. PRODUCTO: SUPLEMENTO ALIMENTICIO MUESTRA #2 (P2-3-4)**CLAVE DE MUESTRA: 010/R&D-064.**

ENSAYOS MICROBIOLOGICOS.	RESULTADOS M^{-5}	REFERENCIA BIBLIOGRAFICA.
*Cuenta de bacterias aerobias en placa En agar para cuenta estándar, incubadas a 35 °C durante 48 h	100 000 000 UFC/mL	NOM-092-SSA1-1194
*Sensibilidad mínima de detección del recuento en placa por vertido es 1 UFC/g. * Valor estimado por encontrarse los valores fuera del intervalo de 25-250 colonias en placas contadas (CBA)*.		

Tabla 16. PRODUCTO: SUPLEMENTO ALIMENTICIO MUESTRA #3 (P5)**CLAVE DE MUESTRA: 010/R&D-064.**

ENSAYOS MICROBIOLOGICOS.	RESULTADOS M^{-6}	REFERENCIA BIBLIOGRAFICA.
*Cuenta de bacterias aerobias en placa En agar para cuenta estándar, incubadas a 35 °C durante 48 h	79 000 000 UFC/mL	NOM-092-SSA1-1194
*Sensibilidad mínima de detección del recuento en placa por vertido es 1 UFC/g. * Valor estimado por encontrarse los valores fuera del intervalo de 25-250 colonias en placas contadas (CBA)*.		

ANEXO 3

Tablas de cifras obtenidas del conteo microbiológico del suplemento alimenticio en desarrollo después de incrementar el tiempo de pasteurización.

Tabla 17. PRODUCTO: SUPLEMENTO ALIMENTICIO MUESTRA #1 (P1)**CLAVE DE MUESTRA: 010/R&D-066.**

ENSAYOS MICROBIOLOGICOS.	RESULTADOS M^{-7}	REFERENCIA BIBLIOGRAFICA.
*Cuenta de bacterias aerobias en placa En agar para cuenta estándar, incubadas a 35 °C durante 48 h	0 UFC/mL	NOM-092-SSA1-1194
*Sensibilidad mínima de detección del recuento en placa por vertido es 1 UFC/g. * Valor estimado por encontrarse los valores fuera del intervalo de 25-250 colonias en placas contadas (CBA)*.		

Tabla 18. PRODUCTO: SUPLEMENTO ALIMENTICIO MUESTRA #2 (P2-3-4)**CLAVE DE MUESTRA: 010/R&D-066.**

ENSAYOS MICROBIOLOGICOS.	RESULTADOS M^{-8}	REFERENCIA BIBLIOGRAFICA.
*Cuenta de bacterias aerobias en placa En agar para cuenta estándar, incubadas a 35 °C durante 48 h	0 UFC/mL	NOM-092-SSA1-1194
*Sensibilidad mínima de detección del recuento en placa por vertido es 1 UFC/g. * Valor estimado por encontrarse los valores fuera del intervalo de 25-250 colonias en placas contadas (CBA)*.		

Tabla 19. PRODUCTO: SUPLEMENTO ALIMENTICIO MUESTRA #3 (P5)**CLAVE DE MUESTRA: 010/R&D-066.**

ENSAYOS MICROBIOLOGICOS.	RESULTADOS M^{-9}	REFERENCIA BIBLIOGRAFICA.
*Cuenta de bacterias aerobias en placa En agar para cuenta estándar, incubadas a 35 °C durante 48 h	0 UFC/mL	NOM-092-SSA1-1194
*Sensibilidad mínima de detección del recuento en placa por vertido es 1 UFC/g. * Valor estimado por encontrarse los valores fuera del intervalo de 25-250 colonias en placas contadas (CBA)*.		

ANEXO 4

Propuesta de escalamiento

PROCESO LLEVADO A ESCALAMIENTO.

Para 100 g de producto.

MATERIAL Y EQUIPO:

-Equipo piloto Pasteurizador UHT marca y modelo San Miguel de Proyectos Agropecuarios S.P.R de R.S

-**Thermomix** marca Vorwerk

-Balanza analítica

▪ ADAM AFP-110L

-Probeta de 250 mL

-Tubos de ensayo de 13 x 100 mm

-Vaso de precipitado con capacidad de 200 mL

-Gradilla metálica.

-Cronometro tipo digital.

-Encendedor de uso diario.

-Guantes de látex sin esterilizar.

-Memoria USB (registro de temperaturas durante la pasteurización elaborada por San Miguel de Proyectos Agropecuarios S.P.R de R.S.).

CONDICIONES.

-Humedad Relativa 60 %

-Temperatura: 25 ± 5 °C

RECOMENDACIONES.

-No alterar el orden de adición de los insumos.

-Verificar la adecuada solubilización de la goma utilizada.

INSUMOS.

AMX	39.27g
Aislado S	12.18g
Caseinato 1	3.09 g
Caseinato 2	1.09g
Premezcla VS	1.6g
Sacarosa	25.09g
Suero de leche	17.82g
Goma (especificar)	40.36g
Agua	345mL
Aceite vegetal	12.2mL

GOMAS A UTILIZAR.

Clave de la goma.	Concentración.
TH-S	0.1%
MI-D4	0.1%
GA 8048	0.05%
GX-521	0.03%

PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA.

1. Surtir todos los componentes.
2. Agregar el aceite dentro del *Thermomix* y calentar hasta 80 °C, agitar a una velocidad de 4.5 (1550 rpm) homogenizar durante 10 minutos.
3. Coloque el aspa de mariposa del *Thermomix* y agregar cuidadosamente la goma (especificar goma) evitando en lo posible la formación de grumos. Homogenizar durante 1 minutos a 80 °C y 4.5 (1550 rpm).
4. Agregar el Aislado S y el agua, homogenizar.
5. Agregar los insumos restantes en el siguiente orden:
 - f. Suero de leche.
 - g. Caseinato 1.
 - h. Caseinato 2.
 - i. Premezcla VS.
 - j. AMX.
6. Homogenizar durante 15 minutos. La dirección debe ser 13 minutos a la derecha y 2 minutos a la izquierda a una temperatura de 80 °C, velocidad de 4.5 (1550 rpm).
7. Llenar 20 tubos de ensayo de 18 x 150 mm con 11mL del producto. Pasteurizar las muestras bajo las siguientes condiciones:
 - a. Presión caldera: 2.5 ATM.
 - b. Temperatura de la cámara del tubo sensor 115-120 °C
 - c. Tiempo de contacto: 10 segundos.
8. Proceder a la limpieza del material y equipo según lo especificado en los procedimientos de limpieza correspondientes.
9. Tomar una muestra representativa del lote y proceder a realizar las pruebas de control establecidas.
 - a. Apariencia.
 - b. Color.
 - c. Olor.
 - d. Pérdida de peso.

- e. Viscosidad.
 - f. Densidad.
 - g. Límites microbianos.
10. Mediante el resultado aprobatorio proceder a realizar pruebas de:
- a. Valoración del o los principios activos.
11. Si el resultado es aprobatorio depositar el líquido en un recipiente adecuado e identificarlo con la etiqueta de producto a granel.
12. Tomar una muestra representativa del lote y proceder a realizar los análisis establecidos para producto a granel.
13. Mediante el resultado obtenido proceder a aprobar, rechazar o reprocesar.
14. Si el resultado es aprobatorio, proceder a acondicionar en el material adecuado para su dosificación.

ANEXO 5

Muestrario de un fragmento de documentación elaborada a lo largo del proyecto.

(PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN)

- PNO de almacenaje
- PNO de uso de la balanza
- PNO de llenado o cancelado de espacios
- PNO de control de cambios
- PNO de distribución de productos
- PNO de limpieza y sanitización del área microbiológica.
- PNO de limpieza
- PNO de pesado
- PNO de producto devuelto
- PNO de uso del Thermomix TM31
- PNO de límites microbiológicos

*El resto de la documentación es confidencial y propiedad de la Planta Piloto de San Miguel de Proyectos Agropecuarios S.P.R de R.S.



San Miguel de Proyectos Agropecuarios, S.P.R de R.S.

SMPA, S.P.R de R.S.-PNO-001: ALMACENAJE.

Control de modificaciones.					
Página modificada.	Número de revisión anterior.	Descripción de las modificaciones.	Fecha.	Realizó.	Autorizó.

Elaboró:	Revisó:	Aprobó:
Nombre. Cargo.		

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	ALMACENAJE.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

I OBJETIVO.

- I.1 El almacenaje apropiado de productos deberá tender a maximizar la seguridad en el uso de dichos productos, teniendo en cuenta las compatibilidades entre los compuestos a almacenar, el control de pérdidas y derrames que pudieran ocurrir, contaminación de los productos, etc. Un buen sistema de almacenaje deberá proveer además de seguridad, una buena identificación del producto.

II ALCANCE.

- II.1 Cualquier planta piloto, la cual cuente dentro de sus instalaciones con un almacén en el cual se contengan las materias primas para la fabricación de un producto o productos específicos.

TERMINOLOGÍA.

Almacén, edificio o local donde se depositan géneros de cualquier especie, generalmente mercancías.

Almacenaje, acto de guardar las cosas en un almacén o depósito.

Cuarentena, situación de las materias primas, de los productos intermedios, a granel o terminados, y de los materiales de acondicionamiento que se encuentran aislados físicamente, o de otra forma efectiva, mientras se toma la decisión de su aprobación o rechazo.

Contaminación cruzada, contaminación de materia prima, producto terminado, con otra materia prima o producto durante la producción o almacenaje.

Materia prima, toda sustancia, activa o inactiva, empleada en la fabricación de un medicamento, ya permanezca inalterada, se modifique o desaparezca en el transcurso del proceso. (Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, art. 8, 4).

Número de lote, combinación característica de números, letras o ambos que identifica específicamente un lote.

Producto a granel, producto que ha cubierto todas las etapas del proceso de producción y que será sometido a etapas posteriores de acondicionamiento antes de convertirse en producto terminado.

Producto terminado, producto en su presentación final.

Productos químicos, sustancias provenientes de la transformación de una fuente natural para su tratamiento químico.

Registro, recopilación manual o informática de todos los datos relativos a las materias primas, productos intermedios y productos terminados, ya sean fórmulas magistrales o preparados oficiales.

III RESPONSABILIDADES.

III.1

IV MATERIAL Y/O EQUIPO.

- IV.1 No aplica.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	ALMACENAJE.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

V DIAGRAMA DE FLUJO.

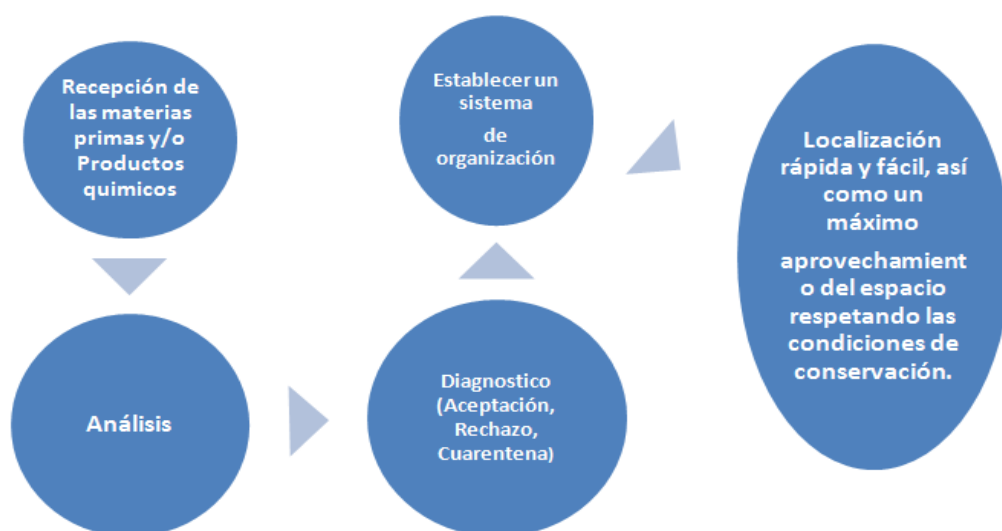


Figura 1. Procedimiento de Almacenaje.

VI PROCEDIMIENTO.

VI.1 Recepción.

VI.1.1 El personal que recibe la materia prima debe realizar la comprobación de que lo que recibe corresponde con el material pedido. Para ello debe comprobar que:

- La factura de entrega coincide con el material pedido, que no contenga más o menos de lo que especifica en dicho documento.
- El estado de envases, sacos, embalajes y etiquetado es el correcto, no está abierto ni en mal estado.

VI.1.2 Después de esta primera inspección, las materias primas aceptables deberán registrarse.

VI.2 Registro.

VI.2.1 Contiene los datos mínimos que identifican cada materia prima que existe en almacén.

Los datos son:

- Número de registro interno.
- Nombre del producto, expresado en nombre común y científico (si lo hay).

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	ALMACENAJE.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

- Proveedor.
- Número de lote: el indicado por el proveedor.
- Número de control de calidad.
- Fecha de recepción: fecha en la que se recibe el producto.
- Cantidad y número de envases, sacos o cajas.
- Fecha de caducidad: la del proveedor.
- Decisión de aceptación o rechazo, fechada y firmada por el farmacéutica

VI.3 Cuarentena.

VI.3.1 Una vez registradas las materias primas se colocarán en la zona destinada a materias primas **“en cuarentena”** hasta su conformidad definitiva o rechazo.

VI.3.2 Cada envase irá correctamente identificado con una pequeña etiqueta que permite distinguir los productos **“en cuarentena”** de los aceptados con el fin de evitar confusiones, además se deberá conservar siempre la etiqueta del proveedor.

VI.4 Conformidad.

VI.4.1 Dada la importancia de la calidad de las materias primas éstas deberán cumplir unas especificaciones que estarán descritas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

VI.4.2 Si no se describe en farmacopea se podrán aceptar las especificaciones del fabricante o proveedor, indicándose además:

- Las condiciones de conservación.
- Las características específicas de peligrosidad y toxicidad y las precauciones a tomar durante su manipulación.

VI.5 Aceptación.

VI.5.1 Si la materia prima es aceptada se le da el número de registro interno, que se anota tanto en el registro como en la etiqueta, se firma y fecha el registro.

VI.6 Rechazo.

VI.6.1 Si la materia prima es rechazada, deberá devolverse al proveedor o eliminarse por un método adecuado a sus características de peligrosidad, lo más rápidamente posible. En el almacén, se mantendrá totalmente aparte y debidamente etiquetada, para evitar confusiones con las aceptadas.

VI.6.2 Su eliminación se registrará.

VI.7 Almacenamiento.

VI.7.1 Los productos en el almacén deben de permanecer en condiciones que aseguren su buena conservación físico-química y microbiológica así como la ausencia de contaminación cruzada.

VI.7.2 La zona destinada a almacenamiento, estará diseñada de forma que en ella se puedan colocar por orden las materias primas y productos acabados, debidamente separados y clasificados según su naturaleza con el fin de evitar que se produzcan confusiones y errores.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	ALMACENAJE.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

VI.7.3 Deberá contar con áreas perfectamente delimitadas para los productos en cuarentena y los rechazados.

VI.7.4 Deben almacenarse sobre estanterías, nunca sobre el suelo o sobre la mesa de trabajo.

- Medios de acceso adaptados a productos y al mantenimiento.
- Evitar almacenar en sitios de paso.
- No deben recibir luz natural directa.
- Las temperaturas recomendadas son:
 - o Temperatura ambiente: inferior a 30°C.
 - o Nevera o refrigerador: $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$.
 - o Congelador: inferior a -15°C.
- Deben mantenerse libres de basura, plagas y polvo.
- Deberá estar bien ventilado.
- No almacenar productos peligrosos, voluminosos o pesados en altura.
- Control del tiempo de estancia y almacenamiento: Reglas de recepción y prioridad, retirar productos caducados o inútiles.
- Etiquetado legible y dispuesto hacia el usuario.
- Alejar productos sensibles al agua de tomas o conducciones y de material inflamable.

VI.7.5 Al menos una vez al año el farmacéutico realizará una evaluación del estado de los productos almacenados, quedando registrada dicha comprobación, por ejemplo, en el registro de materia prima, en el campo de observaciones.

VII ANEXOS.

VII.1 No aplica.

VIII REFERENCIAS.

VIII.1 Aparicio Alvarado, Karla Gissela. Determinación y reducción de mermas en el área de empaque de los productos tipo “a” en una industria farmacéutica.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	ALMACENAJE.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

IX CONTROL DE COPIAS DISTRIBUIDAS

Número de copia.	Nombre del responsable de la copia.	Firma.	Departamento.	Fecha de recepción del documento.	Fecha de devolución del documento.	Firma de la persona que regresa el documento.
001						
002						
003						
004						
005						



San Miguel de Proyectos Agropecuarios, S.P.R de R.S.

SMPA, S.P.R de R.S.-PNO-002: USO DE LA BALANZA ADAM AFP110L.

Control de modificaciones.					
Página modificada.	Número de revisión anterior.	Descripción de las modificaciones.	Fecha.	Realizó.	Autorizó.

Elaboró:	Revisó:	Aprobó:
Nombre. Cargo.		

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	USO DE LA BALANZA ADAM AFP110L.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

I OBJETIVO.

- I.1 El Utilizar la balanza ADAM 31 de forma adecuada que garantice la calidad y reproducibilidad del proceso de pesado en la preparación de un suplemento alimenticio líquido.

II ALCANCE.

- II.1 Todas las plantas piloto en las que se desee llevar a cabo un correcto procedimiento de pesado para la preparación de un suplemento alimenticio en estado líquido.

Terminología.

Balanza, instrumento que mide la masa de un cuerpo o sustancia, utilizando como medio de comparación la fuerza de la gravedad que actúa sobre el cuerpo.

Calidad, conjunto de características de una entidad, que le confiere la aptitud para satisfacer las necesidades establecidas y las implícitas.

Reproducibilidad, grado de concordancia entre los resultados.

III RESPONSABILIDADES.

III.1

IV MATERIAL Y/O EQUIPO.

- IV.1 No aplica.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	USO DE LA BALANZA ADAM AFP110L.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

V DIAGRAMA DE FLUJO.



Figura 1. Procedimiento de uso de la balanza Adam AFP110L.

VI PROCEDIMIENTO.

VI.1 Condiciones ambientales.

VI.1.1 Elegir un lugar adecuado para la instalación, en lo posible sin vibraciones y protegido contra las fuertes corrientes de aire.

VI.2 Conectar a la fuente de energía.

VI.2.1 Encender la balanza.

VI.2.2 Permitir que la balanza equilibre sus condiciones con las del ambiente donde se encuentra instalada.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	USO DE LA BALANZA ADAM AFP110L.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

VI.2.3 Permitir que la balanza se precaliente antes de iniciar las actividades de pesado. Normalmente basta que la misma se encuentre conectada al sistema de alimentación eléctrico. Se sugiere que se deje transcurrir un período de tiempo de al menos 20 minutos, desde el momento en que se energiza hasta el momento en que se inicia la utilización de la misma.

VI.3 Calibración de la balanza.

VI.3.1 El proceso de calibración de balanzas debe ser realizado por personal capacitado específicamente en esta actividad. (**Anexo 1**).

VI.4 Pesado.

VI.4.1 Ver PNO de pesado.

VI.5 Limpieza.

VI.5.1 La balanza una vez utilizada deberá ser limpiada antes de proceder a realizar de nuevo un proceso de pesado.

VI.5.2 La balanza deberá ser desconectada de la corriente una vez que ha sido apagada, no antes ya que si se desconecta antes puede ocasionar un error futuro de pesado o una descompostura de la balanza. Se deberá mantener una rutina diaria de mantenimiento y cuidados en la balanza para garantizar su correcto funcionamiento. (**Anexo 2**).

VII ANEXOS.

VII.1 CALIBRACIÓN.

VII.1.1 Al calibrar, la sensibilidad del sistema de pesada incorporado es adaptada a una pesa exacta. Para la calibración se necesita una pesa de calibración exacta de 30 g.

VII.2 PROCEDIMIENTO.

VII.2.1 Apagar el aparato.

VII.2.2 Encender manteniendo pulsada tecla F1.

VII.2.3 Al indicarse 30.000 y "CAL", colocar la pesa de calibración de 30 g sobre el soporte de platillo.

VII.2.4 Después de haberse memorizado el valor de la pesa de calibración, el aparato se desconecta por sí solo.

VII.2.5 Con ello se ha dado fin al proceso de calibración.

VII.2.6 Cualquier proceso de calibración debe realizarse utilizando un peso patrón, y los resultados obtenidos se analizarán para determinar si se encuentran dentro de las tolerancias aceptables.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	USO DE LA BALANZA ADAM AFP110L.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

VII.3 LIMPIEZA.

VII.3.1 No utilizar detergentes agresivos sino más bien un paño humedecido en agua jabonosa.

VII.3.2 Cuidar que no se introduzca líquido alguno en el aparato y, luego, pase un trapo seco y suave por las superficies.

VII.3.3 Un funcionamiento libre de riesgos del aparato no se garantiza más que:

VIII.3.3.1 Si el aparato ha sufrido daños considerables.

VII.3.3.2 Si el aparato no funciona adecuadamente.

VII.3.3.3 Si el aparato ha estado mucho tiempo almacenado o ha sido transportado bajo condiciones desfavorables.

VII.3.4 La balanza se caracteriza por ser un instrumento de alta precisión. Por tal motivo las rutinas de mantenimiento a cargo del operador son las siguientes.

VII.3.5 Actividades diarias.

VII.3.5.1 Limpiar el platillo de pesaje, para que este se encuentre libre de polvo o suciedad. La limpieza se efectúa con una pieza de tela limpia que puede estar humedecida con agua destilada. Si es necesario retirar alguna mancha, se puede aplicar un detergente suave. También se puede usar un pincel de pelo suave para remover las partículas o el polvo que se hubiesen depositado sobre el platillo de pesaje.

Verificar que las patas estén niveladas y que todas las partes de la balanza estén en bien estado, como el cable, los botones y la pantalla.

VIII REFERENCIAS.

VIII.1 *Manual of Basic Techniques for a Health Laboratory, Geneve, World Health Organization, 2nd. Edition, 2003.*

VIII.2 *Guidelines for calibration in laboratories, Drinking Water Inspectorate By LGC (Teddington) Ltd., December 2000*

VIII.3 *Guidelines for calibration in laboratories, Drinking Water Inspectorate By LGC (Teddington) Ltd., December 2000*

<http://www.dwi.gov.uk/regs/crypto/..%5Ccrypto%5Cpdf%5CCalibration%20guidelines.pdf>

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	USO DE LA BALANZA ADAM AFP110L.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

IX CONTROL DE COPIAS DISTRIBUIDAS.

Número de copia.	Nombre del responsable de la copia.	Firma.	Departamento.	Fecha de recepción del documento.	Fecha de devolución del documento.	Firma de la persona que regresa el documento.
001						
002						
003						
004						
005						



San Miguel de Proyectos Agropecuarios, S.P.R de R.S.

SMPA, S.P.R de R.S.-PNO-003: LLENADO O CANCELADO DE ESPACIOS.

Control de modificaciones.					
Página modificada.	Número de revisión anterior.	Descripción de las modificaciones.	Fecha.	Realizó.	Autorizó.

Elaboró:	Revisó:	Aprobó:
Nombre. Cargo.		

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	LLENADO O CANCELADO DE ESPACIOS.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

I OBJETIVO.

- I.1** Llenar o cancelar adecuadamente los espacios en los documentos y bitácoras. Para evitar el desperdicio de espacio así como confusiones o falsificación de la información que vaya a ser registrada.

II ALCANCE.

- II.1** Todas las plantas piloto en las que se desee llevar a cabo un correcto procedimiento de Llenado o cancelado de espacios en los documentos o bitácoras utilizadas en el área de producción.

TERMINOLOGÍA.

Bitácora, documento en el cual se lleva a cabo un registro escrito de las acciones que se llevaron a cabo en cierto trabajo o tarea. Esta bitácora incluye todos los sucesos que tuvieron lugar durante la realización de dicha tarea, las fallas que se produjeron, los cambios que se introdujeron así como cualquier información que consideren que puede resultar útil para su trabajo. Es utilizada por científicos, investigadores e ingenieros para llevar un registro cronológico documental de los sucesos en el laboratorio.

Documento, es la prueba o testimonio material de un hecho o acto que una persona realiza como consecuencia de la realización de sus actividades y funciones, y que podrá ser plasmado como una unidad de información. Con el fin de preservarlo en el tiempo en caso de ser necesario para presentarlo como prueba.

Figuras, es cualquier tipo de ilustración que no sea tabla. Una figura puede ser un cuadro, un gráfico, una fotografía, un dibujo u otra forma de representación.

Tablas, exhiben valores numéricos exactos y los datos están dispuestos de forma organizada en líneas y columnas, facilitando su comparación.

III RESPONSABILIDADES.

III.1

IV MATERIAL Y/O EQUIPO.

- IV.1** No aplica.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	LLENADO O CANCELADO DE ESPACIOS.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

V DIAGRAMA DE FLUJO.

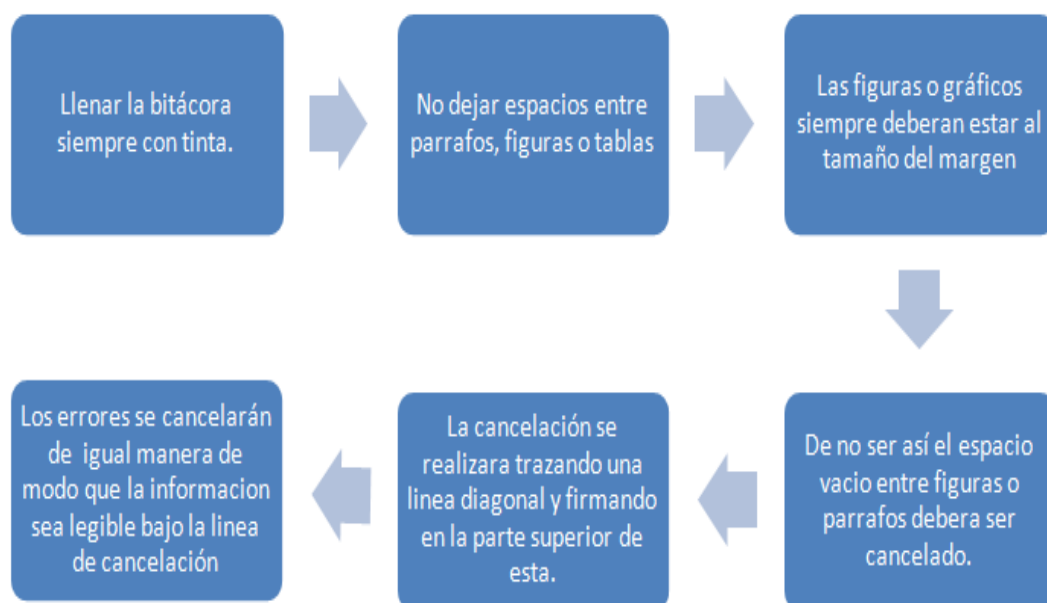


Figura 1. Procedimiento de llenado y cancelado de espacios.

VI PROCEDIMIENTO.

VI.1 Llenado de la bitácora.

VI.1.1 Siempre se deberá realizar el llenado de la bitácora o documento con tinta indeleble, nunca utilizar lápiz. Todas las hojas de la bitácora deberán indicar el nombre del experimento en la parte superior y la fecha en que se utilizó la página, en la parte inferior o después de la última anotación del día, seguido del nombre, firma o iniciales de quien hizo la anotación. No se deberán dejar espacios entre párrafos, figuras o tablas. Estas dos últimas deberán tener el tamaño del margen de manera que se deje el mínimo espacio posible entre la figura o tabla y la orilla del margen.

El estado de envases, sacos, embalajes y etiquetado es el correcto, no está abierto ni en mal estado.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	LLENADO O CANCELADO DE ESPACIOS.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

VI.2 Proceso de cancelación.

VI.2.1 Los espacios y páginas que no hayan sido utilizados, así como los errores se cancelaran de la siguiente manera:

VI.2.1.1 Se trazara una línea diagonal que abarque toda el área que se desea cancelar, esta línea se realizara con tinta indeleble.

VI.2.1.2 Se colorara en el extremo de la línea la firma del usuario que realiza la cancelación

VI.2.1.3 Se colocara debajo de la línea la fecha en que se realiza la cancelación.

VI.3 Supervisión del proceso de llenado.

VI.3.1 Se supervisara periódicamente el proceso de llenado y cancelado de las bitácoras y documentos (Anexo 1).

VII ANEXOS.

VII.1 REVISIÓN.

La revisión de los documentos es un proceso que se lleva a cabo periódicamente con el fin de supervisar el cumplimiento de las normas de llenado y cancelado. Se realizan cada que sea necesario, comúnmente una vez al mes.

VII.1.1 Se tomaran los documentos que hayan sido llenados, para su revisión; se tomaran los que hayan sido llenados a partir de la revisión anterior.

VII.1.2 Se registrarán los datos del personal que realizó el llenado de los documentos, y de la persona que superviso el proceso.

VII.1.3 Revisar los documentos y registrar cada falta o error que se haya presentado en el llenado y cancelado de los documento.

VII.1.4 Se redactara un reporte del proceso de revisión. El cual incluirá:

VII.1.4.1 Los errores que se hayan presentado con respecto al llenado y cancelado en los documentos.

VII.1.4.2 El área, personal y supervisor que incurrió en el error.

VII.1.4.3 Procedimiento correcto de llenado y cancelado; en esta descripción del proceso se pondrá especial énfasis en las partes del proceso en que se hayan presentado los errores.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	LLENADO O CANCELADO DE ESPACIOS.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

VIII REFERENCIAS.

VII.1 Sabadini, A. A. Z. P., Sampaio, M. I. C., & Koller, S. H. (2009). *Publicar en psicología: Un enfoque para la revista científica* (p. 175). São Paulo: Asociación Brasileña de Editores Científicos de Psicología/Instituto de Psicología de la Universidad de Sao Paulo.

VII.2 L.M. Martínez. *La Bitácora de Laboratorio: Instrumento de Investigación y Trabajo*. Departamento de Ingeniería, Coordinación de Ingeniería Electrónica y de Comunicaciones. Universidad Iberoamericana, Ciudad de México. México D.F., 01210

IX CONTROL DE COPIAS DISTRIBUIDAS.

Número de copia.	Nombre del responsable de la copia.	Firma.	Departamento.	Fecha de recepción del documento.	Fecha de devolución del documento.	Firma de la persona que regresa el documento.
001						
002						
003						
004						
005						



San Miguel de Proyectos Agropecuarios, S.P.R de R.S.

SMPA, S.P.R de R.S.-PNO-004: CONTROL DE CAMBIOS.

Control de modificaciones.					
Página modificada.	Número de revisión anterior.	Descripción de las modificaciones.	Fecha.	Realizó.	Autorizó.

Elaboró:	Revisó:	Aprobó:
Nombre. Cargo.		

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	CONTROL DE CAMBIOS.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

I OBJETIVO.

- I.1 Controlar las alteraciones o cambios que se realizan a procesos o equipos, los cuales se documentan detalladamente. La documentación se realizara previa y posteriormente a la implementación.

II ALCANCE.

- II.1 Todas las plantas piloto en las que se desee llevar a cabo un correcto control de cambios, los cuales deberán asegurar mejoras en el proceso o producto final.

TERMINOLOGÍA.

Cambios, es una alteración planeada que se documenta antes durante y después de su implementación. Debe ser documentado para darle seguimiento.

Control de Cambios, es un aspecto esencial del Sistema de Gestión de Calidad, para evaluar en forma prospectiva y retrospectiva el efecto potencial de un cambio, en la organización como un todo. Es un procedimiento que asegura que los efectos de los cambios propuestos son totalmente evaluados y aprobados antes de su implementación, y que cumplen con las propuestas post-implementación, de forma tal que todas las áreas de la organización se mantengan en estado de cumplimiento con la documentación registrada y los estándares de calidad especificados.

Producto, cualquier cosa que se puede ofrecer a un mercado para satisfacer un deseo o una necesidad.

Excipiente, producto o sustancia que se añade a las formulaciones para mejorar sus propiedades, como el sabor, color, viscosidad, de modo que sea más aceptable para la población a la que está dirigido.

Instalaciones, conjunto de aparatos, conductos u otros elementos destinados a complementar las condiciones de habitabilidad de un edificio o prestar un servicio.

III RESPONSABILIDADES.

III.1

IV MATERIAL Y/O EQUIPO.

- IV.1 No aplica.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	CONTROL DE CAMBIOS.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

V DIAGRAMA DE FLUJO.

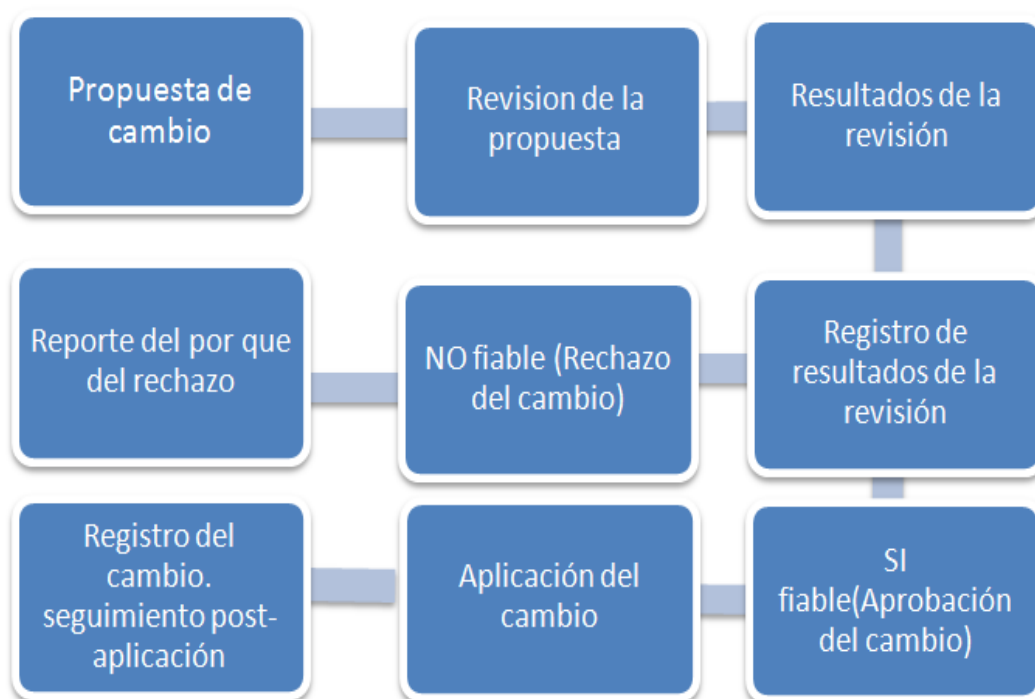


Figura 1. Diagrama para el control de cambios .

VI PROCEDIMIENTO.

VI.1 Propuesta.

VI.1.1 Se genera una propuesta de cambio, se podrá aplicar un cambio a instalaciones, servicios, equipos, proceso, documentos, etc. Se redactará un documento que incluya la propuesta, el por qué se sugiere (problemas que podría ayudar a resolver) y los beneficios que se obtendrían del cambio, con respecto a los que se implementan regularmente.

VI.2 Revisión.

VI.2.1 Los supervisores y encargados del proyecto revisaran la documentación con la propuesta y evaluarán si se obtendría el beneficio descrito a través del cambio y si es posible que se implemente.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	CONTROL DE CAMBIOS.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

VI.3 Registro.

VI.3.1 Se registraran los resultados de la evaluación y revisión de la propuesta de cambio.

VI.3.2 Se obtendrán 2 posibles resultados, sí es fiable el cambio o no.

- NO ES FIABLE: Se reportara el porqué del rechazo obtenido en la evaluación, especificando los errores o fallas analizadas de la propuesta.
- SI ES FIABLE: Se reportarán y documentarán las acciones previas a la implementación agregando un apartado de correcciones si es que las hubiera. Se redactara de igual manera el resultado que se espera posterior a la implementación del cambio.

VI.4 Cambio.

VI.4.1 Se realizara la implementación del cambio una vez que se hayan tomado en cuenta las correcciones si es que las hubo.

VI.5 Registro.

VI.5.1 Se registraran todos los documentos que incluyan la información del cambio desde su propuesta, para posteriores referencias.

VI.6 Seguimiento.

VI.6.1 Se llevará a cabo un registro de los resultados después de la aplicación del cambio.

VII ANEXOS.

VII.1 No aplica.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	CONTROL DE CAMBIOS.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

VIII REFERENCIAS.

VIII.1 Peralta Celina. “Control de cambios: una herramienta antigua que vuelve de la mano de la implementación de BPF”. Consultoría y Documentación BPF/BPL Validaciones. Normas ISO.

IX CONTROL DE COPIAS DISTRIBUIDAS.

Número de copia.	Nombre del responsable de la copia.	Firma.	Departamento.	Fecha de recepción del documento.	Fecha de devolución del documento.	Firma de la persona que regresa el documento.
001						
002						
003						
004						
005						



San Miguel de Proyectos Agropecuarios, S.P.R de R.S.

SMPA, S.P.R de R.S.-PNO-005: DISTRIBUCIÓN DE PRODUCTOS.

Control de modificaciones.					
Página modificada.	Número de revisión anterior.	Descripción de las modificaciones.	Fecha.	Realizó.	Autorizó.

Elaboró:	Revisó:	Aprobó:
Nombre. Cargo.		

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	DISTRIBUCIÓN DE PRODUCTOS.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

I OBJETIVO.

- I.1 Llevar a cabo el proceso de entrega y distribución de manera oportuna y rápida, cumpliendo con las condiciones necesarias para mantener la seguridad y calidad del producto que va a ser distribuido.

II ALCANCE.

- II.1 Todas las plantas piloto que deseen garantizar que la distribución del producto se hará de manera oportuna, eficiente y segura.

TERMINOLOGÍA.

Calidad, al cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso. La calidad de un medicamento esta determinada por su identidad, pureza, contenido o potencia y cualesquiera otras propiedades químicas, físicas, biológicas o del proceso de fabricación que influyen en su aptitud para producir el efecto para el cual se destina.

COFEPRIS, Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

Distribución, es una herramienta de la mercadotecnia que los mercadólogos utilizan para lograr que los productos estén a disposición de los clientes en las cantidades, lugares y momentos precisos.

Farmacovigilancia, a “la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información nueva sobre reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes” (OMS 2002).

Mayorista, es un componente de la cadena de distribución, en la que la empresa no se pone en contacto directo con los consumidores o usuarios finales de sus productos, sino que entrega esta tarea a un especialista. El mayorista es un intermediario entre fabricante (o productor) y usuario final que:

- Compra a un productor (independiente o asociado en cooperativa), a un fabricante, a otro mayorista o intermediario.
- Vende a un fabricante, otro mayorista, un minorista, pero nunca al consumidor o usuario final.

Muestreo, es una herramienta de la investigación científica. Su función básica es determinar que parte de una realidad en estudio (población o universo) debe examinarse con la finalidad de hacer inferencias sobre dicha población. Se considera que las muestras son representativas de un todo.

Prevención, es la disposición que se hace de forma anticipada para minimizar un riesgo.

Producto, cualquier cosa que se puede ofrecer a un mercado para satisfacer un deseo o una necesidad.

Producto terminado, aquel que siendo producto a granel es sometido a las operaciones de envasado, llenado, etiquetado, empaque final, etc.

Validación, a la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecidas.

Registro sanitario, en los términos de la Ley General de salud (art.368) es una autorización sanitaria, con la cual deberán contar los medicamentos, estupefacientes, sustancias psicotrópicas y productos que los contengan; equipos médicos, prótesis, ayudas funcionales, agentes de diagnostico, insumos de uso odontológico, estos últimos en los términos de la fracción VI del artículo 262 de la Ley General de Salud, así como los plaguicidas, nutrientes vegetales.

Tercero autorizado, es un laboratorio que cumple con los criterios de calidad establecidos por la Secretaría de Salud y que esta autorizada para realizar actividades específicas para emitir un reporte avalado por la Secretaría de Salud. En el caso expuesto el laboratorio tercero autorizado debe cumplir con la NOM-177.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	DISTRIBUCIÓN DE PRODUCTOS.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

III RESPONSABILIDADES.

III.1

IV MATERIAL Y/O EQUIPO.

IV.1 No aplica.

V DIAGRAMA DE FLUJO.



Figura 1. Distribución de productos.

VI PROCEDIMIENTO.

VI.1 Aprobación de la distribución.

VI.1.1 Una vez que el producto sea considerado producto terminado se deberá solicitar la aprobación para la distribución del producto.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	DISTRIBUCIÓN DE PRODUCTOS.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

VI.1.2 El proceso de aprobación para su distribución consiste en:

- El propietario se deberá apegar y cumplir con las disposiciones jurídicas y administrativas aplicables en la materia.
- El propietario deberá presentar la solicitud de permiso para venta o distribución del lote ante COFEPRIS, quien contara con veinte días hábiles, contados a partir del día hábil siguiente a la fecha de presentación de dicha solicitud.
- El oficio de prevención estará a disposición del solicitante en las ventanillas del Centro Integral de servicios de COFEPRIS y la fecha de disponibilidad podrá consultarse en su portal electrónico en la sección correspondiente, donde el solicitante deberá anotar el numero que le fue asignado a su solicitud al momento de su ingreso.
- En caso de resultar procedente la realización de la visita de verificación, los paquetes de muestra obtenidos por COFEPRIS durante la misma, de cada lote de producto terminado de productos, conforme a la ley, el reglamento y demás disposiciones aplicables, se dejaran en poder del solicitante, con la finalidad de ser analizados por un tercero autorizado. Para tales efectos, el solicitante deberá enviar uno de os paquetes de muestra a un tercero autorizado en un periodo no mayor a cinco días hábiles posteriores al muestreo.
- La liberación de lotes de producto terminado, se emitirá por escrito dentro de los diez días hábiles posteriores a la recepción del reporte original de resultados analíticos emitidos por un tercero autorizado y para obtenerla se deberán citar los números de entrada de los reportes periódicos de seguridad entregados al centro nacional de Farmacovigilancia, presentados de acuerdo con lo dispuesto por la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002-Instalacion y Operación de la Farmacovigilancia, desde la fecha del otorgamiento del registro sanitario o de los últimos cinco años, según corresponda.
- El solicitante deberá presentar la evidencia de conservación del rango de temperatura de transportación autorizado por COFEPRIS; dicha evidencia deberá constar de un registro de temperatura continua.

VI.2 Distribución.

VI.2.1 Si se autoriza la distribución del producto se procederá a analizar la demanda del producto. Una de las formas más utilizadas de dispensación y distribución de productos e insumos para la salud es la distribución mayorista. El mayorista toma a su cargo la transportación a condiciones adecuadas (previamente aprobadas por la COFEPRIS) y distribuye a distintos puntos de venta obteniendo un porcentaje de la ganancia que se obtendrá por la venta del producto.

VI.2.2 La utilización del mayorista disminuye costos de financiamiento, transporte y almacenamiento.

VI.3 Farmacovigilancia.

VI.3.1 Se evaluara a través del tiempo la relación beneficio-riesgo en el consumidor haciendo énfasis en el riesgo (seguridad).

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	DISTRIBUCIÓN DE PRODUCTOS.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

VII ANEXOS.

VII.1 No aplica.

VIII REFERENCIAS.

VIII.1 Meneu Richard, *La distribución y dispensación de medicamentos. Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud. Fundación IISS C/San Vicente 118. 46008 Valencia.*

VIII.2 ACUERDO por el que se emiten los lineamientos a que se refiere el artículo 43 del Reglamento de Insumos para la Salud

<http://www.cofepris.gob.mx/work/sites/cfp/resources/LocalContent/1568/11/lineamientos43.pdf>

VIII.3 Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, *Instalación y Operación de la Farmacovigilancia*

IX CONTROL DE COPIAS DISTRIBUIDAS.

Número de copia.	Nombre del responsable de la copia.	Firma.	Departamento.	Fecha de recepción del documento.	Fecha de devolución del documento.	Firma de la persona que regresa el documento.
001						
002						
003						
004						
005						



San Miguel de Proyectos Agropecuarios, S.P.R de R.S.

SMPA, S.P.R de R.S.-PNO-006: LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN DEL ÁREA MICROBIOLÓGICA.

Control de modificaciones.					
Página modificada.	Número de revisión anterior.	Descripción de las modificaciones.	Fecha.	Realizó.	Autorizó.

Elaboró:	Revisó:	Aprobó:
Nombre. Cargo.		

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN DEL ÁREA MICROBIOLÓGICA.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

I OBJETIVO.

I.1 Llevar a cabo un procedimiento adecuado de limpieza y sanitización en el área microbiológica.

II ALCANCE.

II.1 Todas las plantas piloto en las que se desee llevar a cabo un correcto procedimiento de limpieza y sanitización del área microbiológica.

TERMINOLOGÍA.

Limpieza, eliminación de tierra, residuos de alimentos, polvo, grasa u otra materia objetable.

Sanitización, reducción del número de microorganismos a un nivel que no signifique contaminación nociva del alimento, sin menoscabo de la calidad de él, mediante agentes químicos y/o métodos higiénicamente satisfactorios.

Sanitizante, es un compuesto que reduce pero no necesariamente elimina los microorganismos del medio ambiente y objetos inanimados. Los sanitizantes son sustancias que reducen el número de microorganismos a un nivel seguro.

III RESPONSABILIDADES.

III.1

IV MATERIAL Y/O EQUIPO.

IV.1 Solución desinfectante (de su elección).

IV.2 Trapo limpio.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN DEL ÁREA MICROBIOLÓGICA.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

V DIAGRAMA DE FLUJO.

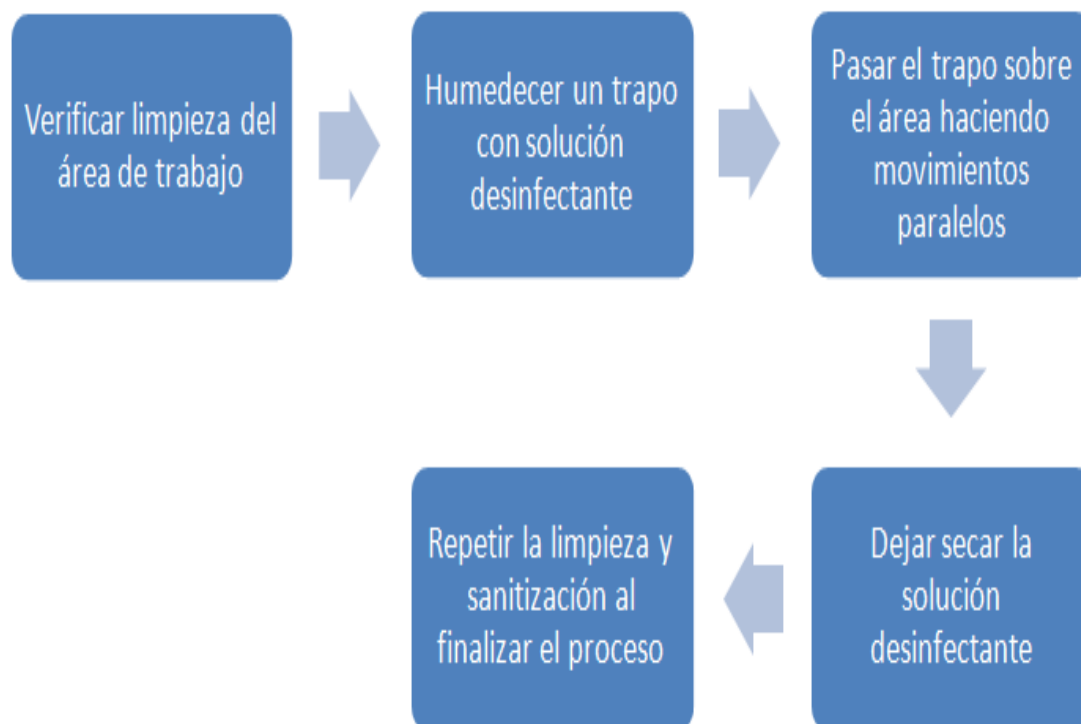


Figura 1. Procedimiento de limpieza y sanitización del área microbiológica.

VI PROCEDIMIENTO.

VI.1 Limpieza.

VI.1.1 Verificar que la mesa y el resto del área de trabajo estén libres de suciedad, polvo y desechos, de no ser así se procederá a limpiar el área con un trapo limpio.

VI.2 Sanitización.

VI.2.1 Humedecer una toalla o trapo desechable con solución desinfectante, no se deberá exceder el contenido de desinfectante de modo que este no escurra.

VI.2.2 Pasar la toalla o trapo sobre la superficie de la mesa haciendo trazos paralelos de atrás hacia adelante o de derecha a izquierda (no ambos).

VI.2.3 Dejar secar la solución desinfectante antes de empezar el trabajo.

VI.2.4 Este proceso se repetirá al finalizar el trabajo en el área microbiológica.

VI.2.5 Se supervisara la calidad microbiológica del ambiente periódicamente. (Anexo 1).

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN DEL ÁREA MICROBIOLÓGICA.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

VII ANEXOS.

VII.1 ANEXO 1.

Control Microbiológico.

La supervisión y evaluación de la calidad microbiológica del ambiente nos indica la cantidad de microorganismos que están presentes en un área determinada.

Los microorganismos generalmente no están flotando en el aire sino que se encuentran sobre partículas inertes, que le sirven como medio de transporte, las cuales pueden depositarse sobre las superficies; estas pueden ser el polvo, gotas de agua, materiales y superficies no limpiadas adecuadamente; es por ello que mientras más limpia es un área, menor será el número de microorganismos presentes en el aire de la misma.

El personal que labora en el área microbiológica también se considera una fuente de contaminación, ya que liberan gran cantidad de partículas al moverse, toser, estornudar, por exfoliación de la piel, etc.

Algunas de estas partículas llevan microorganismos que podrían contaminar el material con el que se está trabajando.

Por todo lo anterior, es necesario determinar la calidad microbiológica del aire, de las superficies y el personal.

Existen diferentes métodos que permiten evaluar la calidad microbiológica del aire.

Uno de los más utilizados es el método de sedimentación en placas de agar, que consiste en exponer placas con un medio nutritivo sólido al ambiente durante un periodo determinado, incubar las placas y hacer el recuento de las colonias obtenidas.

El tiempo de exposición depende del ambiente a evaluar, mientras mayor sea la contaminación menor será el tiempo de exposición de las mismas. Normalmente se utilizan placas de 9 cm de diámetro.

Procedimiento:

1. Marcar 12 cajas de agar nutritivo de acuerdo a las condiciones a las que se vaya a someter a cada una de estas de acuerdo a la siguiente tabla:

Número	Tiempo	Lugar
1	10	Sobre el centro de la mesa de trabajo.
2	20	Sobre el centro de la mesa de trabajo.
3	30	Sobre el centro de la mesa de trabajo
4	10	Sobre la orilla de la mesa de trabajo más cercana al pasillo.
5	20	Sobre la orilla de la mesa de trabajo más cercana al pasillo.
6	30	Sobre la orilla de la mesa de trabajo más cercana al pasillo.
7	10	En el pasillo.
8	20	En el pasillo.
9	30	En el pasillo.
10	10	En el área aséptica.
11	20	En el área aséptica.
12	30	En el área aséptica.

2. Incubar las placas a $32,5 \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ en posición invertida durante 48 horas.
3. Contar el número de colonias en la placa.
4. Calcular el número de microorganismos que caen por cm^2 durante 1 minuto.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN DEL ÁREA MICROBIOLÓGICA.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

CÁLCULO DEL NÚMERO DE MICROORGANISMOS POR cm²

1. Contar el número de colonias en la placa. Este número se expresa como ufc (unidades formadoras de colonias).
2. Calcular el área de la placa (A).

$$A = \pi r^2$$

Para una placa de 9 cm de diámetro el área es

$$A = 3,1416 \times (4,52 \text{ cm})^2 = 64.18 \text{ cm}^2$$

3. Calcular el número de microorganismos que caen en el área por unidad de tiempo.

Se puede expresar en: ufc/ placa/ min; ufc/ cm²/ min o ufc/ área total/ min.

EJEMPLO.

Si el A = 64.18 cm²

Y las ufc = 30

A un tiempo de 10 min

Cálculos:

$$\begin{array}{rcl} 30 \text{ ufc} & \frac{\quad}{\quad} & 10 \text{ min} \\ X & \frac{\quad}{\quad} & 1 \text{ min} \end{array} \quad X = 3 \text{ ufc/placa/min}$$

$$\begin{array}{rcl} 3 \text{ ufc} & \frac{\quad}{\quad} & 64.18 \text{ cm}^2 \\ X & \frac{\quad}{\quad} & 1 \text{ cm}^2 \end{array} \quad X = 0.04674 \text{ ufc/cm}^2 / \text{min}$$

Las superficies sobre las que se coloque la placa pueden variar de acuerdo a la zona a la que se le quiera llevar a cabo el estudio del control microbiológico. Los resultados se compararan con la siguiente tabla.

TABLA 1. Muestreo microbiológico de ambientes, resultados dados en UFC/hora.

Área muestreada.	Punto óptimos ≤ A	Alerta entre.	Acción ≥
Cuarto de limpieza (mesa).	5	6-9	10
Cuarto de limpieza (pasillo).	5	6-9	10
Pasillo junto a mesa de trabajo (derecha).	2	3-5	6
Pasillo junto a mesa de trabajo izquierda.	2	3-5	6
Mesa de trabajo (derecha).	1	2-4	5
Mesa de trabajo (izquierda).	1	2-4	5
Mesa de trabajo centro.	0	1-3	4
Área aséptica.	0	1-3	4

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN DEL ÁREA MICROBIOLÓGICA.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

VIII REFERENCIAS.

- VIII.1** Delgado, M. Escamilla, L. Pérez, A.2 Arias, J. Determinación de parámetros de la contaminación microbiana presente en un área de fabricación de medicamentos estériles a base de antibióticos β -lactámicos. Grupo de Biotecnología e Industrial Ambiental. Departamento de Microbiología Facultad de Ciencias. Pontificia Universidad Javeriana, Carrera 7ª No. 43-82, Bogotá, D.C. 2 Laboratorios Chalver-Colombia
- VIII.2** Pedrique de Aulacio, M. 1992. Microbiología. Manual de Métodos Generales (2da edición). Facultad de Farmacia. Universidad Central de Venezuela.
- VIII.3** Tortora G.J., B.R. Funke and C.L. Case. 2007. Introducción a la Microbiología. 9ª Edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires.

IX CONTROL DE COPIAS DISTRIBUIDAS.

Número de copia.	Nombre del responsable de la copia.	Firma.	Departamento.	Fecha de recepción del documento.	Fecha de devolución del documento.	Firma de la persona que regresa el documento.
001						
002						
003						
004						
005						



San Miguel de Proyectos Agropecuarios, S.P.R de R.S.

SMPA, S.P.R de R.S.-PNO-007: LIMPIEZA.

Control de modificaciones.					
Página modificada.	Número de revisión anterior.	Descripción de las modificaciones.	Fecha.	Realizó.	Autorizó.

Elaboró:	Revisó:	Aprobó:
Nombre. Cargo.		

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	LIMPIEZA.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

I OBJETIVO.

I.1 Establecer el sistema de limpieza a seguir para garantizar la correcta limpieza de cada una de las áreas en las que se lleve a cabo una parte del proceso de producción.

II ALCANCE.

II.1 Cada a área en la que se lleve a cabo una parte del proceso de producción.

TERMINOLOGÍA.

ETANOL: Es un desinfectante ampliamente utilizado. Su mayor potencial bactericida se obtiene a una concentración de aproximadamente el 70%.

SANITIZANTE: Es un compuesto que reduce pero no necesariamente elimina los microorganismos del medio ambiente y objetos inanimados. Los sanitizantes son sustancias que reducen el número de microorganismos a un nivel seguro.

III RESPONSABILIDADES.

III.1

IV MATERIAL Y/O EQUIPO.

I.1 No aplica.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	LIMPIEZA.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

V DIAGRAMA DE FLUJO



Figura 1. Procedimiento de Almacenaje.

VI PROCEDIMIENTO.

VI.1 LIMPIEZA DIARIA.

VI.1.1 Verificar que el área cumpla con las especificaciones de limpieza establecidas (ausencia de polvo y material contaminante, así como verificar que se hayan limpiado los materiales y equipos utilizados por los operarios anteriores).

VI.1.2 Limpiar el área correspondiente a la mesa de trabajo en su totalidad con un trapo limpio y húmedo.

VI.1.3 Limpiar de nuevo el área en su totalidad con un trapo humedecido con alcohol o sanitizante.

VI.1.3.1 Colocar la etiqueta de limpieza aprobada a la vista.

VI.1.3.2 Una vez terminado el proceso que se pretendía realizar; se lavan todos los equipos utilizados y se repiten el paso 1 y 2.

VI.1.3.3 Se anota en la bitácora la hora, usuario y proceso que se realizó así como las observaciones.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	LIMPIEZA.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

VI.2 LIMPIEZA SEMANAL.

VI.2.1 Se deberá formar una solución jabonosa con detergente. Con esta solución se lavaran las paredes, vitrinas, vidrios y superficies que constituyan el área que se desea limpiar. El lavado se realizara en una sola dirección (ya sea, arriba hacia abajo o abajo hacia arriba o de derecha a izquierda, etc).

VI.2.1.1 Se enjuagara el área con agua purificada.

VI.2.1.2 Se seca el área y se hace pasar por toda el área un trapo húmedo con solución sanitizante o etanol.

VII CONTROL DE COPIAS DISTRIBUIDAS.

Número de copia.	Nombre del responsable de la copia.	Firma.	Departamento.	Fecha de recepción del documento.	Fecha de devolución del documento.	Firma de la persona que regresa el documento.
001						
002						
003						
004						
005						



San Miguel de Proyectos Agropecuarios, S.P.R de R.S.

SMPA, S.P.R de R.S.-PNO-008: PESADO.

Control de modificaciones.					
Página modificada.	Número de revisión anterior.	Descripción de las modificaciones.	Fecha.	Realizó.	Autorizó.

Elaboró:	Revisó:	Aprobó:
Nombre. Cargo.		

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	PESADO.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

I OBJETIVO.

- I.1** El Disponer y etiquetar correctamente los materiales y sustancias, especificados para la fabricación de los productos deseados.

II ALCANCE.

- II.1** Todas las plantas piloto en las que se desee llevar a cabo un correcto procedimiento de pesado, evitando de esta manera, la contaminación de los productos con sustancias externas y la contaminación cruzada.

TERMINOLOGÍA.

Contaminación cruzada, contaminación de materia prima, producto terminado, con otra materia prima o producto durante la producción o almacenaje.¹

Materia prima, toda sustancia, activa o inactiva, empleada en la fabricación de un medicamento, ya permanezca inalterada, se modifique o desaparezca en el transcurso del proceso. (Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, art. 8, 4).

Número de lote, combinación característica de números, letras o ambos que identifica específicamente un lote.

Registro, recopilación manual o informática de todos los datos relativos a las materias primas, productos intermedios y productos terminados, ya sean fórmulas magistrales o preparados oficinales.

Etiqueta, se trata de una **señal, marca, rótulo o marbete** que se adhiere a un objeto para su **identificación, clasificación o valoración**.

Área de pesado, es donde llega la toda la materia prima con el fin de ser pesada conforme a los requerimientos de la producción diaria.

III RESPONSABILIDADES.

III.1

IV MATERIAL Y/O EQUIPO.

IV.1 Cofia.

IV.2 Zapatones sobre zapatos adecuados.

IV.3 Lentes de seguridad.

IV.4 Par de guantes.

IV.5 Mascarilla o cubre bocas.

IV.6 Alcohol al 70%.

IV.7 Balanza (que cumpla con las características deseadas de acuerdo a lo que se desee pesar).

IV.8 Material o equipo extra que sea necesario para llevar a cabo de forma adecuada el proceso de pesado cuando aplique.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	PESADO.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

V DIAGRAMA DE FLUJO.



Figura 1. Procedimiento de pesado.

VI PROCEDIMIENTO.

VII.1 INGRESO A PLANTA PILOTO.

Se deberá accesar a la planta piloto con la vestimenta (ANEXO 1) y material necesario, de esta manera se podrá ingresar a las distintas áreas de la planta sin riesgo de contaminación, para el producto y las instalaciones.

VII.2 BUSQUEDA DE LAS MATERIAS PRIMAS.

Localizar las materias primas en orden y una a la vez en el almacén, con la finalidad de evitar contaminación cruzada. Al localizar la materia prima, se verifica que esta sea la que se busca así como que el material en el que está almacenada este correctamente cerrado y etiquetado.

VII.3 AREA DE PESADO.

Se deberá verificar la limpieza del área y las balanzas, así como realizar una limpieza adicional antes de realizar las pesadas.

VII.4 BALANZAS.

La calibración de las básculas, balanzas y micro balanzas se lleva a cabo antes de comenzar la pesada.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	PESADO.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

VII.5 PESADO.

Con la ayuda de instrumentos e instalaciones apropiadas, se obtiene el peso de la materia prima solicitada para la fabricación del producto deseado. Todos los datos correspondientes a la pesada, se registran en los documentos adecuados (ANEXO 2), señalando lo que se pesó y lo que resta de materia prima. Se anota en la bitácora la hora de pesado, la materia prima que se pesó y la persona que realizó el procedimiento de pesado.

VII.6 ETIQUETADO.

VII.6.1 El material pesado se identifica y etiqueta correctamente y se coloca en envases apropiados para su traslado.

VII.6.2 El área de pesado se limpia y se devuelve al almacén el resto de materia prima. Asegurándose de colocarla en el lugar correcto, de acuerdo a las especificaciones de almacenaje.

VII.6.3 Se realizara el mismo procedimiento para cada una de las materias primas que sean necesarias para la fabricación del producto deseado.

VII.6.4 Todos los materiales pesados se identifican y etiquetan correctamente, colocándolos en los envases apropiados para su traslado. Los materiales se reúnen en correcto orden para su movimiento.

VII ANEXOS.

VII.1 VESTIMENTA.

Actualmente el marco regulatorio que nos rige en México, es la Norma Oficial Mexicana NOM- 059-SSA1-1993 “Buenas Practicas de Fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos”, la cual define a un área aséptica como una zona comprendida dentro de una área limpia, diseñada y construida para minimizar la contaminación por partículas viables y no viables, manteniéndola dentro de límites prestablecidos y a un área limpia como un área diseñada, construida y mantenida con el objeto de tener dentro de límites el número de partículas viables y no viables en superficies y medio ambiente.

Vestimenta:

- Entrar sin maquillaje y sin joyas.
- Colocarse cofia.
- Colocarse zapatones sobre zapatos de planta.
- Colocarse los zapatos para área aséptica.
- Lavar los lentes de seguridad.
- Colocarse par de guantes.
- Colocarse mascarilla o cubre bocas.
- Ponerse los zapatos estériles.
- Colocarse la protección de los ojos.
- Atomizarse alcohol al 70%.
- Entrar en el área aséptica.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	PESADO.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

VII.2 Etiqueta.

CONTROL DE PESADAS.

NUMERO.	NOMBRE.	SUSTANCIA.	CANTIDAD EXTRAIDA.	CANTIDAD REMANENTE.	FIRMA.	FECHA.

VIII REFERENCIAS.

VIII.1 Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, FEUM, 9ª Edición, 2009.

VIII.2 Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas Practicas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la Fabricación de Medicamentos (modifica a la NOM-059-SSA1-1993, publicada el 31 de Julio de 1998).

IX CONTROL DE COPIAS DISTRIBUIDAS.

Número de copia.	Nombre del responsable de la copia.	Firma.	Departamento.	Fecha de recepción del documento.	Fecha de devolución del documento.	Firma de la persona que regresa el documento.
001						
002						
003						
004						



San Miguel de Proyectos Agropecuarios, S.P.R de R.S.

SMPA, S.P.R de R.S.-PNO-009: PRODUCTO DEVUELTO.

Control de modificaciones.					
Página modificada.	Número de revisión anterior.	Descripción de las modificaciones.	Fecha.	Realizó.	Autorizó.

Elaboró:	Revisó:	Aprobó:
Nombre. Cargo.		

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	PRODUCTO DEVUELTO.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

I OBJETIVO.

I.1 El Realizar de manera adecuada la recepción, etiquetado, almacenamiento y manejo del producto devuelto, hasta determinar su destino final.

II ALCANCE.

II.1 Todas las plantas piloto en las que se desee llevar a cabo un correcto procedimiento de recepción, etiquetado, almacenamiento y manejo del producto devuelto.

TERMINOLOGÍA.

Calidad, aquella propiedad de los productos o servicios con la que los usuarios expresan el grado de satisfacción que estos dan a sus expectativas.

Dictamen, opinión y juicio que se forma o emite sobre una cosa.

Etiqueta, se trata de una **señal, marca, rótulo o marbete** que se adhiere a un objeto para su **identificación, clasificación o valoración**.

Fecha de Caducidad, es la fecha límite en la que se considera que las características sanitarias y de calidad del producto se eliminan. Después de esta fecha no deben ser comercializados ni consumirse, porque su ingestión representa un riesgo a la salud.

Numero de lote, combinación característica de números, letras o ambos que identifica específicamente un lote.

Producto, es cualquier cosa que se puede ofrecer a un mercado para satisfacer un deseo o una necesidad.

Redistribución, acto de distribuir algo de nuevo, ya sea como estaba inicialmente o de forma diferente.

III RESPONSABILIDADES.

III.1

IV MATERIAL Y/O EQUIPO.

IV.1 No aplica.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	PRODUCTO DEVUELTO.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

V DIAGRAMA DE FLUJO.



Figura 1. Procedimiento de manejo del producto devuelto.

VI PROCEDIMIENTO.

VI.1 Registro.

VI.1.1 En cuanto el producto devuelto ingrese a la planta se deberá llevar un registro que incluya, la fecha de la devolución, el número de lote, fecha de caducidad y especificar detalladamente el motivo por el cual se hace la devolución.

VI.2 Etiquetado.

VI.2.1 Se marcará el producto con una etiqueta roja (de rechazado) la cual deberá incluir el nombre del producto, fecha, No. de lote, quien lo recibió y una marca que haga posible identificarlo como producto devuelto.

VI.3 Almacenaje.

VI.3.1 Se colocará el producto en el almacén en la zona de cuarentena, de esta manera se evitara la utilización o redistribución del producto. Deberá existir en el área de cuarentena una zona específica para el producto devuelto, de modo que se evite la confusión y contaminación.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	PRODUCTO DEVUELTO.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

VI.4 Evaluación.

VI.4.1 Se realizará análisis y revisión detallada del producto. Se pondrá especial atención en las características que contribuyeron al rechazo.

VI.4.2 En base a las observaciones y valoraciones se conocerá si el producto efectivamente presenta las faltas de calidad que provocaron su devolución. Se tomará en consideración: la naturaleza del producto, si se almacenó y transporte en condiciones adecuadas (mostradas en la etiqueta), el tiempo que ha transcurrido desde su distribución y si la fecha de caducidad sigue vigente.

VI.5 Dictamen.

VI.5.1 En base a los resultados de la evaluación se decidirá si el producto es defectuoso (si no cumple con las especificaciones de calidad) o no.

VI.5.1.1 Defectuoso: Se mantendrá el producto devuelto separado del producto comercializable para evitar su redistribución, hasta que se tome una decisión acerca de su destino final.

VI.5.1.2 No defectuoso: Se reconoce que el producto no presente fallas de calidad y se deberá decidir si es posible acondicionarlo para su re-utilización. Esto último solo será posible si el producto devuelto cumple con las siguientes características

VI.5.1.2.1 Se encuentran en sus contenedores originales, si no han sido abiertos y si están en buenas condiciones.

VI.5.1.2.2 Es conocido que los medicamentos han sido almacenados y transportados bajo condiciones adecuadas indicadas en la etiqueta.

VI.5.1.2.3 La fecha de caducidad se encuentra todavía en periodo aceptable. Si es posible comercializarlo antes de que se venza la fecha.

VI.5.1.2.4 El producto fue inspeccionados y evaluado por una persona autorizada.

VI.6 Documentación.

VI.6.1 Se llevara un registro detallado de todos los productos devueltos incluyendo la recepción, el motivo de la devolución, las evaluaciones, el dictamen y el destino final. Los documentos serán archivados por tiempo indefinido.

VII ANEXOS.

VII.1 No aplica.

VIII REFERENCIAS.

VIII.1 Geneva, World Health Organization Quality Assurance of Pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Good manufacturing practices and inspection, Volume 2 (updated version). 2004.

VIII.2 Products. Pharmaceutical Inspection Convention. Guide to Good Manufacturing Practices for Medicinal, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, January 2002.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	PRODUCTO DEVUELTO.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

IX CONTROL DE COPIAS DISTRIBUIDAS.

Número de copia.	Nombre del responsable de la copia.	Firma.	Departamento.	Fecha de recepción del documento.	Fecha de devolución del documento.	Firma de la persona que regresa el documento.
001						
002						
003						
004						
005						



San Miguel de Proyectos Agropecuarios, S.P.R de R.S.

SMPA, S.P.R de R.S.-PNO-010: USO DEL THERMOMIX TM31.

Control de modificaciones.					
Página modificada.	Número de revisión anterior.	Descripción de las modificaciones.	Fecha.	Realizó.	Autorizó.

Elaboró:	Revisó:	Aprobó:
Nombre. Cargo.		

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	USO DEL THERMOMIX TM31.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

I OBJETIVO.

- I.1** Utilizar el aparato THERMOMIX TM 31 de forma adecuada que garantice la calidad y reproducibilidad del proceso de mezclado en la preparación de un suplemento alimenticio líquido.

II ALCANCE.

- II.1** Todas las plantas piloto en las que se desee llevar a cabo un correcto procedimiento de mezclado para la preparación de un suplemento alimenticio en estado líquido.

TERMINOLOGÍA.

Mezclado: combinación de dos o más sustancias, sin que se produzca como consecuencia de esta una reacción química y las sustancias participantes de la mencionada mezcla conservarán sus propiedades e identidad.

Calidad. Conjunto de características de una entidad, que le confiere la aptitud para satisfacer las necesidades establecidas y las implícitas

Reproducibilidad: Grado de concordancia entre los resultados.

III RESPONSABILIDADES.

III.1

IV MATERIAL Y/O EQUIPO.

IV.1 VAROMA.

IV.2 TAPA.

IV.3 CUBILETE.

IV.4 ESPÁTULA.

IV.5 MARIPOSA (ACCESORIO MEZCLADOR).

IV.6 VASO.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	USO DEL THERMOMIX TM31.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

V DIAGRAMA DE FLUJO.

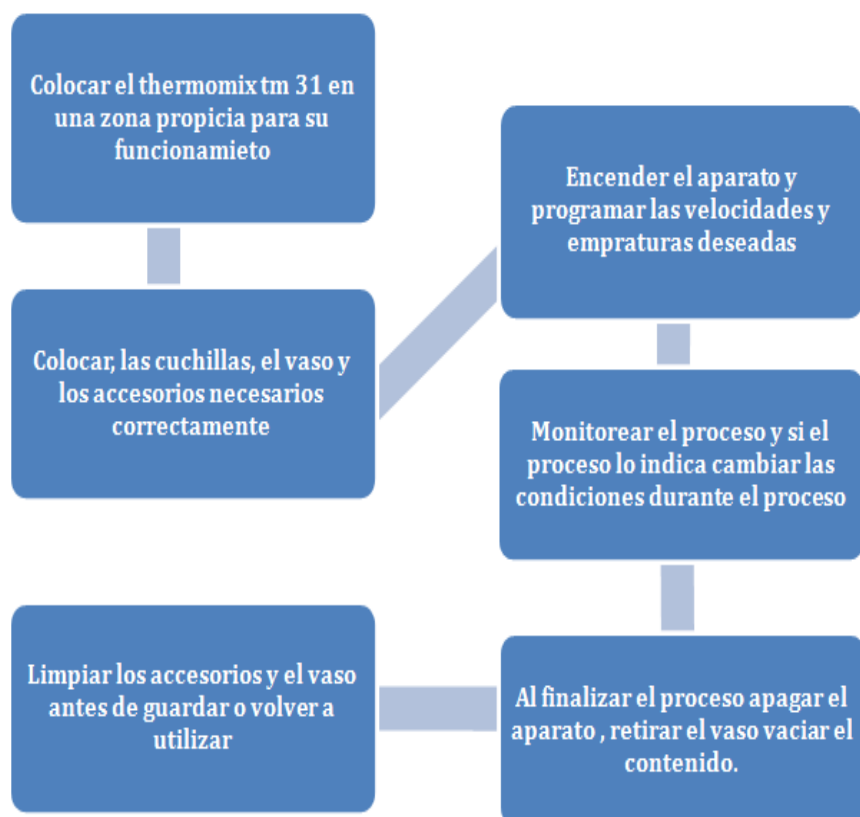


Figura 1. Procedimiento de Uso correcto de Thermomix TM31.

VI PROCEDIMIENTO.

VI.1 ANTES DE UTILIZAR EL THERMOMIX TM 31.

VI.1.1 Se deberá coloca el Thermomix TM 31 sobre una superficie sólida y lisa de tal forma que no resbale, manteniendo una distancia lateral y superior suficiente de los bordes. Mantener el Thermomix TM 31 en un sitio fijo para facilitar su funcionamiento. Limpiar el Thermomix TM 31 minuciosamente antes del primer uso (Anexo 3).

VI.2 MONTAR LAS PARTES A UTILIZAR DEL APARATO: (Anexo 4).

VI.3 COMO INTRODUCIR CORRECTAMENTE EL VASO.

VI.3.1 Antes de insertar el vaso, asegurar que el selector de velocidad está en la posición de abrir tapa, introducir el vaso con el asa apuntando hacia usted y presionar suavemente hasta que encaje en la posición.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	USO DEL THERMOMIX TM31.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

Para cerrar el vaso correctamente, presionar la tapa del vaso verticalmente sobre el vaso. La señal debe coincidir con el asa. Luego gire la tapa en el sentido de las agujas del reloj hasta que haga clic asegurándose de que ha llegado al tope.

Girar el selector de velocidad a la posición de tapa cerrada; de lo contrario no se puede poner en marcha el Thermomix TM 31.

VI.4 DESMONTAJE DE LAS CUCHILLAS.

VI.4.1 Para quitar el juego de cuchillas: sujetar el vaso con una mano y, con la otra, girar la base del vaso 30 grados en el sentido de las agujas del reloj y tirar de la base del vaso hacia abajo.

VI.4.2 Sujetar el juego de cuchillas con cuidado por la parte de arriba y extraerlo junto con su junta de Estanqueidad. (**Anexo 2**).

VI.5 COMO COLOCAR LAS CUCHILLAS CORRECTAMENTE.

VI.5.1 Para volver a insertar el juego de cuchillas, seguir los pasos de “desmontaje” en orden inverso.

VI.5.2 Volver a colocar el juego de cuchillas en el vaso introduciéndolo en la apertura en el fondo del vaso.

VI.5.3 Volver a ajustar la base del vaso en el juego de cuchillas desde abajo. Para ello, introducir el juego de cuchillas por la apertura del vaso con una mano.

VI.5.4 Con la otra mano, sujetar el vaso y girar (simultáneamente) la base 30 grados en el sentido contrario a las agujas del reloj hasta que encaje.

VI.6 PONER EN MARCHA EL THERMOMIX TM31.

VI.6.1 Tirar del cable eléctrico suavemente para extraerlo de la unidad central y conectarlo a la red eléctrica (**Anexo 1**). Se puede seleccionar la cantidad de cable necesaria hasta 1 metro. Si sólo necesita una parte, dejar el resto dentro del Thermomix TM31. Asegurarse de que el cable no esté tenso para que la báscula funcione adecuadamente.

No colocar la unidad central sobre el cable, porque la báscula no funcionará correctamente si el Thermomix no está bien apoyado.

VI.6.2 La máquina se conectará o se pondrá en modo reposo presionando el botón. 

Antes de comenzar a utilizar su Thermomix TM 31, tener en cuenta las siguientes observaciones que harán más fácil su funcionamiento:

VI.6.2.1 Un dispositivo de seguridad impide que el Thermomix TM 31 funcione si el vaso no ha sido colocado correctamente y la tapa no ha sido debidamente cerrada (el selector de velocidad está bloqueado). Asimismo, otro dispositivo de seguridad evita que la tapa se abra cuando el Thermomix esté funcionando.

VI.6.2.2 La báscula electrónica funciona con un rango de temperaturas de entre -20°C y +50°C (4°F y +122°F). Si el Thermomix se transporta en invierno y la temperatura cae por debajo de -20°C (-4°F), espere hasta que su Thermomix TM 31 haya alcanzado la temperatura ambiente antes de trabajar con él. De esta manera, la báscula integrada funcionará perfectamente. Si no va a utilizar el Thermomix TM 31 durante un período prolongado de tiempo, desconéctelo de la red.

VI.7 PROGRAMAR TIEMPO TEMPERATURA Y VELOCIDAD.

VI.7.1 Paso 1: Seleccionar un espacio de tiempo para ello, utilizar los botones de tiempo para programar.

Presione el botón + para aumentar el tiempo y el botón – para reducirlo.

VI.7.2 Paso 2: Seleccione una temperatura (**Anexo 6**).

VI.7.3 Paso 3: Gire el selector de velocidad (**Anexo 7**). Un número en el indicador de velocidad será equivalente a un número específico de revoluciones por minuto (**Anexo 8**).

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	USO DEL THERMOMIX TM31.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

VI.7.4 Verificar que las condiciones de tiempo, temperatura y velocidad sean las correctas. (**Anexo 5**).

VI.7.5 Después de haber activado el selector de velocidad, el tiempo programado se descuenta progresivamente en pasos de 1 segundo hasta llegar a 00:00.

VI.7.6 Cuando el Thermomix se programa sin temperatura, las cuchillas se paran después de concluido el Tiempo programado. Una señal acústica sonará para indicar que se ha completado la programación.

VI.7.7 Cuando el Thermomix se programa con temperatura, las cuchillas continuaran girando a velocidad lenta después de concluido el tiempo programado.

VI.7.8 Para apagar la señal acústica, girar el selector de velocidad a fin de devolverlo al icono de tapa abierta, la tapa se retirará lentamente. (**Anexo 2**).

VI.8 PASO FINAL.

VI.8.1 Una vez concluido el proceso abrir la tapa del vaso únicamente hasta que el producto se haya detenido completamente.

VI.8.2 No intente abrir la tapa del vaso forzándola. Abra la tapa del vaso sólo cuando el selector de velocidad esté dirigido a la posición de abrir tapa.

Limpiar los accesorios y el vaso (**Anexo 3**).

VII ANEXOS.

VII.1 PREVENCIÓN DE DESCARGAS ELÉCTRICAS DEL THERMOMIX TM31.

VII.1.1 Desconectar la máquina de la toma de corriente antes de limpiarla y si no va a utilizarse durante un espacio de tiempo prolongado.

VII.1.2 No sumergir el Thermomix TM 31 en agua ni utilizar demasiada agua para limpiarlo.

VII.1.3 Limpiarlo sólo con un paño húmedo. No permitir que entre agua ni suciedad dentro de la carcasa.

VII.1.4 Inspeccionar regularmente la máquina y sus accesorios, incluyendo el vaso y el cable de conexión, para detectar posibles daños. Las piezas dañadas pueden suponer un peligro.

VII.2 COMO EVITAR CORTADURAS O QUEMADURAS.

VII.2.1 Cortaduras.

VII.2.1.1 No tocar las cuchillas, están muy afiladas. Puede tocar la parte superior del conjunto para montarlas o desmontarlas del vaso.

VII.2.2 Quemaduras.

VII.2.2.1 No poner más de 2 litros de ingredientes dentro del vaso.

VII.2.2.2 Fijarse en las marcas de nivel de llenado del vaso.

VII.2.2.3 Usar el Thermomix TM 31 sólo con la junta de estanqueidad de la tapa del vaso limpia y correctamente colocada. Revisar periódicamente la junta de estanqueidad para comprobar que no presenta daños. Si presenta daños o se producen fugas, cambiar la junta de estanqueidad inmediatamente, como mínimo cada 2 años.

VII.2.2.4 No abrir la tapa del vaso hasta que los productos procesados se hayan detenido. Esto es especialmente importante si se aplican velocidades elevadas superiores a la velocidad 5.

VII.2.2.5 No intente abrir la tapa del vaso forzándola. Abra la tapa del vaso sólo cuando el selector de velocidad esté dirigido a la posición de abrir tapa.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	USO DEL THERMOMIX TM31.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

VII.2.2.6 Nunca utilizar la opción Turbo ni incrementar bruscamente la velocidad cuando se mezcle algo que no haya sido calentado en el Thermomix TM 31.

VII.2.2.7 Tener cuidado con las pequeñas gotas de sustancias calientes que puedan salir salpicadas al abrir la tapa el vaso. Colocar el cubilete correctamente en la abertura dejándolo en su lugar, especialmente al procesar cosas calientes.

VII.2.2.8 Al procesar cosas calientes (a temperaturas superiores a 60 °C), no tocar el cubilete ni pulse el botón Turbo.

VII.2.2.9 No usar la temperatura VAROMA para calentar o mezclar grandes cantidades.

VII.2.2.10 Velocidades más altas pueden hacer que las sustancias se salpiquen o reboten.

VII.2.2.11 Asegúrese de poner el Thermomix TM 31 sobre una superficie limpia, sólida, uniforme y que no irradie calor, sobre todo cuando utilice el VAROMA.

VII.2.2.12 Fíjese en la correcta colocación del VAROMA sobre la tapa del vaso.

VII.3 LIMPIEZA DEL EQUIPO.

VII.3.1 Limpieza del vaso y su tapa.

VII.3.1.1 Desmontar el vaso y el juego de cuchillas, así como la tapa del vaso y su goma.

VII.3.1.2 Limpiar el vaso por dentro y por fuera (sin el juego de cuchillas), o bien en agua caliente con algún limpiador y una tela suave. Tanto el juego de cuchillas, la espátula, el dispositivo de mezcla o mariposa, el cestillo, el cubilete y la tapa del vaso, así como los accesorios del VAROMA, se pueden limpiar de la misma manera.

VII.3.1.3 Se deberá desmontar el vaso para limpiarlo.

Importante: Nunca utilizar objetos puntiagudos o afilados para la limpieza, ya que pueden dañar partes funcionales o afectar la seguridad del Thermomix.

VII.3.2 Limpieza del juego de cuchillas.

VII.3.2.1 Para limpiar el juego de cuchillas, sostenerlas debajo del grifo con las cuchillas apuntando hacia arriba. A fin de facilitar la limpieza, utilizar un cepillo.

VII.3.3 Limpieza del Varoma.

VII.3.3.1 Para limpiar el VAROMA lavar el recipiente, bandeja y tapa cuidadosamente con agua jabonosa templada.

VII.3.3.2 Utilizar un trapo suave y limpio y un producto no abrasivo para su limpieza. Evitar utilizar objetos afilados o estropajos metálicos, ya que ambas cosas producirán ralladuras.

VII.3.4 Limpieza de la unidad central.

VII.3.4.1 Desconectar la máquina de la toma de corriente antes de limpiarla.

VII.3.4.2 Frotar la máquina con un trapo suave húmedo y con un producto de limpieza suave. Utilizar agua con moderación para evitar que entre la humedad dentro de la máquina.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	USO DEL THERMOMIX TM31.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

VII.4 ACCESORIOS.

VII.4.1 VASO.

VII.4.1.1 En la parte interior y exterior del vaso hay marcas que indican los niveles de llenado. Cada marca corresponde a 0,5 litros. El vaso tiene una capacidad máxima de 2 litros.

VII.4.1.2 Base del vaso: La base del vaso sirve para fijar o aflojar el juego de cuchillas dentro del vaso. El vaso completo puede colocarse sobre cualquier superficie de trabajo.

Es necesario girar la base del vaso hasta que llegue al tope y enganche para que la base encaje correctamente. De lo contrario, otras partes del Thermomix se pueden dañar.

VII.4.2 TAPA.

VII.4.2.1 La tapa del vaso se utiliza para cerrarlo. Por motivos de seguridad, el Thermomix TM31 no empezará a funcionar si la tapa no ha sido puesta y cerrada correctamente. Nunca intente abrirla forzándola si está cerrada.

VII.4.2.2 Asegúrese de insertar correctamente la junta de estanqueidad de la tapa. Colocar la tapa invertidamente sobre la encimera y acoplar la junta sobre la tapa, presionándola para que encaje en las tres pestañas, después de lo cual se escuchará un *“clic”*.

VII.4.2.3 La junta impide que los líquidos o los alimentos que han de ser cocinados se escapen por el espacio entre la tapa y el vaso.

Cuando limpie la tapa del vaso, limpie también la junta de estanqueidad por separado.

VII.4.3 CUBILETE.

VII.4.3.1 El cubilete es un artículo que tiene una multitud de funciones: es el tapón del bocal de la tapa y sirve para impedir que se pierda calor y que se escapen los alimentos que han de ser mezclados o cocinados.

VII.4.3.2 El cubilete se puede usar para medir ingredientes.

VII.4.3.3 Lleno hasta el borde, contiene 100 mililitros de agua y hasta la mitad (la muesca del medio) 50 ml desagua.

VII.4.3.4 Colocar el cubilete en el bocal de la tapa con el fondo abierto hacia arriba.

VII.4.3.5 Si desea agregar un poco de líquido no hay necesidad de quitar la tapa. Simplemente es necesario verter el líquido sobre la tapa y éste irá entrando gradualmente en el vaso.

VII.4.3.6 Para agregar ingredientes por el bocal de la tapa, levantar el cubilete para introducirlos en el vaso.

VII.4.4 ESPÁTULA.

VII.4.4.1 Sirve para mezclar o remover los ingredientes en el vaso. Empujar desde arriba introduciéndola en el vaso a través del bocal de la tapa. El disco de seguridad impide que la espátula sea atrapada por las cuchillas.

VII.4.4.2 Lo cual significa que se puede usar la espátula mientras el Thermomix esté mezclando, a altas temperaturas.

VII.4.4.3 Utilizar la espátula para extraer todos los insumos o productos del vaso. La punta de la espátula ha sido diseñada para que encaje perfectamente entre el juego de cuchillas y la pared del vaso.

VII.4.4.4 El disco de seguridad de la espátula ha sido especialmente diseñado para evitar que ruede por la parte superior.

VII.4.4.5 Utilizar únicamente la espátula con el disco de seguridad.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	USO DEL THERMOMIX TM31.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

VII.4.5 MARIPOSA (ACCESORIO MEZCLADOR).

VII.4.5.1 Permite obtener mejores resultados.

VII.4.5.2 Sólo ponga la velocidad en marcha después de haber colocado la mariposa en su lugar.

VII.4.5.3 No seleccionar una velocidad superior a 4 cuando trabaje con la mariposa.

VII.4.5.4 Nunca utilizar la espátula con la mariposa.

VII.4.5.5 No agregar ingredientes que puedan dañar o bloquear la mariposa cuando las cuchillas estén en funcionamiento y la mariposa esté ajustada.

VII.4.6 VAROMA.

VII.4.6.1 La unidad VAROMA consiste en tres partes:

VII.4.6.1.1 Recipiente VAROMA (parte inferior).

VII.4.6.1.2 Bandeja interior VAROMA (parte central).

VII.4.6.1.3 Tapa del VAROMA (parte superior).

VII.4.6.2 El VAROMA es un accesorio diseñado para el Thermomix TM31 y sólo se puede utilizar con él.

VII.4.6.2.1 **Paso 1:** Instale el Thermomix TM31 Colocar el vaso en su lugar. Llenar el vaso del Thermomix TM 31 con al menos 0,5 litros (500 gr.) de agua. Si cocina al vapor con el cestillo, inserte el cestillo con los ingredientes en su interior, como por ejemplo patatas o arroz. Cierre el vaso con la tapa.

Para mayor sabor, puede utilizar un caldo vegetal una mezcla de agua y vino en lugar de sólo agua.

VII.4.6.2.2 **Paso 2:** Llene el VAROMA.

Coloque la tapa del VAROMA sobre la superficie y coloque el recipiente VAROMA encima –encaja perfectamente en la ranura.

VII.4.6.2.3 Ahora puede llenar libremente el recipiente VAROMA con los insumos.

VII.5 PARTES DEL PANEL DE CONTROL.

VII.5.1 PANTALLA DIGITAL MULTIFUNCIONES.

En el centro, en la parte de arriba del panel, hay una pantalla digital, la cual proporciona la siguiente información:

VII.5.1.1 Báscula.

VII.5.1.2 Función de tiempo.

VII.5.2.3 El sentido al que se ha elegido se dirijan las aspas (derecha o izquierda).

VII.5.2.4 La velocidad que se ha decidido aplicar al mezclado al Thermomix. Los símbolos se visualizan para indicar si el Thermomix está en función balanza o de tiempo.

VII.6 AJUSTE DEL TIEMPO PROGRAMADO.

VII.6.1 El tiempo programado puede cambiarse en cualquier momento durante el proceso. Se deberá presionar el botón (–) para reducir el tiempo, presione el botón (+) para aumentarlo. Si se gira el selector de velocidad a **tapa cerrada/tapa abierta** antes de que concluya el tiempo programado, la pantalla parpadeará, indicando el tiempo actual, hasta que se gire el selector de velocidades.

De esta manera el proceso se podrá continuar sin dificultad. Si desea terminar completamente el proceso de mezcla antes de que concluya el tiempo programado, presionar simultáneamente los dos botones de tiempo. Esto hace que la pantalla deje de parpadear y se podrá a programar nuevamente el tiempo. Si no se ha programado ningún tiempo y se ha seleccionado una velocidad el Thermomix dejará de funcionar

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	USO DEL THERMOMIX TM31.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

automáticamente después de un período máximo de 60 minutos. Una vez concluya este lapso de tiempo, sonará una señal acústica.

VII.6.2 BOTONES E INDICADORES LUMINOSOS DE TEMPERATURA.

VII.6.2.1 Los botones de temperatura pueden ser utilizados para fijar una temperatura entre 37°C y 100°C (99°F y 212°F). Cada botón cuenta con una lámpara indicadora de color, la cual parpadea después de que su respectivo botón haya sido presionado:

-37°C (99°F) _____ = verde
 -50°C y 60°C (122°F y 140°F) _____ = amarillo
 -70°C y 80°C (158°F y 176°F) _____ = naranja
 -90°C, 100°C y VAROMA (194°F and 212°F) _____ = roja

VII.6.2.2 Los indicadores luminosos de temperatura son puntos de referencia.

VII.6.2.3 Cuando se alcanza la temperatura programada, la lámpara indicadora deja de parpadear y cambia a función continua. Los indicadores luminosos muestran la temperatura que ha sido alcanzada durante el proceso de calentamiento. Por ejemplo, si se fija una temperatura de 90°C (194°F) la lámpara correspondiente empieza a parpadear.

VII.6.2.4 A medida que el Thermomix se calienta, las luces relativas a 37°C, 50°C, 60°C, 70°C y 80°C (99, 122, 140, 158 y 176°F, respectivamente) se encienden una tras otra hasta llegar a 90°C (194°F). En este punto se cambia la luz pasando del estado de parpadeo al continuo. Los indicadores luminosos de temperatura son tan sólo una indicación de los valores. Si se desea no calentar, asegurar de que ninguna de las luces indicadoras de color esté parpadeando. De otro modo, apague la función de calentamiento presionando el botón.

VII.7 AJUSTE DE VELOCIDAD.

VII.7.1 SELECTOR DE VELOCIDAD.

VII.7.1.1 Gire el selector de la velocidad para poner la Thermomix TM 31 en marcha. Estas son las velocidades con las que cuenta:

Denominación.	Nivel velocidad.	Revoluciones /min.
Mezcla suave.	Icono mezcla lenta.	40
Mezcla.	1-3	100-500
Mezcla-puré.	4-10	1.100-10.200
Mezcla turbo.	Turbo.	10.200

VII.7.2 MEZCLA LENTA.

VII.7.2.1 El ajuste de mezcla lenta se puede seleccionar utilizando el selector de velocidad. En esta velocidad, los insumos se mezclan suavemente periódicamente.

VII.7.2.2 Utilizar las velocidades bajas 1 – 3 para remover suavemente.

VII.7.3 MEZCLAR- PURÉ.

VII.7.3.1 Utilizar las velocidades de 4 a 10 para mezclar y hacer puré.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	USO DEL THERMOMIX TM31.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

VII.7.3.2 Asegúrese de llevar progresivamente el selector de la velocidad hasta llegar a la posición deseada con el cubilete puesto. Esto impide que los insumos salpiquen.

VII.7.4 BOTÓN TURBO.

VII.7.4.1 Utilizar el botón de velocidad turbo para poner el Thermomix TM 31 a funcionar en velocidad máxima.

VII.7.4.2 La función turbo sólo funciona cuando el botón se presiona y sostiene en esta posición.

VII.8 TABLA DE CONVERSIÓN DE NÚMERO DE VELOCIDAD EN EL APARATO THERMOMIX TM31 A REVOLUCIONES POR MINUTO (RMP).

Tabla de conversión de número de velocidad en Thermomix TM31 a Revoluciones por Minuto (rpm).

Velocidad en Thermomix TM31.	RPM.
1	100
2	350
3	700
4	1100
5	2000
6	3250
7	5500
8	6500
9	7600
10	10200

VIII REFERENCIAS.

VIII.1 Vorwerk International, *Manual de Instrucciones Thermomix TM 31. Mittelsten Scheid & Co., Suiza*

VIII.2 Norma ISO 8402

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	USO DEL THERMOMIX TM31.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

IX CONTROL DE COPIAS DISTRIBUIDAS.

Número de copia.	Nombre del responsable de la copia.	Firma.	Departamento.	Fecha de recepción del documento.	Fecha de devolución del documento.	Firma de la persona que regresa el documento.
001						
002						
003						
004						
005						



San Miguel de Proyectos Agropecuarios, S.P.R de R.S.

SMPA, S.P.R de R.S.-PNO-011: LÍMITES MICROBIANOS.

Control de modificaciones.					
Página modificada.	Número de revisión anterior.	Descripción de las modificaciones.	Fecha.	Realizó.	Autorizó.

Elaboró:	Revisó:	Aprobó:
Nombre. Cargo.		

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	LÍMITES MICROBIANOS.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

I OBJETIVO.

- I.1** Evaluar la calidad sanitaria de productos farmacéuticos (materias primas, productos intermedios y terminados), mediante el recuento de microorganismos mesófilos aerobios, hongos filamentosos y levaduras; así como, la investigación de microorganismos objetables en dichos productos.

II ALCANCE.

- II.1** La responsabilidad de aplicación y alcance de este procedimiento recae sobre todo el personal (técnico y/o auxiliar) que desee llevar a cabo un correcto análisis de la calidad sanitaria de productos farmacéuticos.

TERMINOLOGÍA.

Calidad, al cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso. La calidad de un medicamento esta determinada por su identidad, pureza, contenido o potencia y cualesquiera otras propiedades químicas, físicas, biológicas o del proceso de fabricación que influyen en su aptitud para producir el efecto para el cual se destina.

Componente (materia prima), a cualquier ingrediente utilizado en la producción de un medicamento, incluyendo aquellos que no se encuentren presentes en el producto final.

Producto semi-terminado, al producto que se encuentra en su envase primario y que será sometido a etapas posteriores para convertirse en producto terminado.

Producto terminado, al medicamento en su presentación final.

Validación, a la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecidas.

III RESPONSABILIDADES.

- III.1** La responsabilidad de aplicación y alcance de este procedimiento recae sobre todo el personal (técnico y/o auxiliar) que desee llevar a cabo un correcto análisis de la calidad sanitaria de productos farmacéuticos.

IV MATERIAL Y/O EQUIPO.

- IV.1** Según la prueba que se desee realizar.

V DIAGRAMA DE FLUJO.

- V.1** No aplica.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	LÍMITES MICROBIANOS.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

VI PROCEDIMIENTO.

VI.1 Prueba preliminar.

VI.1.1 La validez de este conjunto de pruebas, se basa en su capacidad para poner en evidencia los microorganismos presentes en un producto farmacéutico. Por esta razón, antes de establecer en forma rutinaria el análisis de un producto, es necesario demostrar que bajo las condiciones de prueba, es posible recuperar a los microorganismos control previamente inoculados en la muestra.

Microorganismos control.

- *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P.
- *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 25619.
- *Escherichia coli* ATCC 10536.
- *Salmonella typhi* ATCC 6539.
- *Salmonella typhimurium* NCTC 6071 o CIP 8039.
- ATCC American Type Culture Collection.
- CIP Collection de Institut Pasteur.
- NCTC National Collection of Type Cultures.

VI.2 Preparación de los microorganismos control.

VI.2.1 A partir de cultivos de 18 a 24 h de incubación en caldo soya tripticaseína, de cada uno de los microorganismos control, preparar diluciones decimales en el diluyente apropiado por lo menos hasta 10^{-6} .

VI.2.2 Inocular 1.0 mL de la suspensión que contiene 1000 UFC/mL en la primera dilución del producto, preparada como se indica en la sección de investigación de microorganismos objetables, continuar con el procedimiento para cada uno de los microorganismos control.

VI.2.3 Si al finalizar el procedimiento alguno de los microorganismos control no se recupera en los medios señalados para este propósito, modificarlo considerando las siguientes posibilidades.

- Aumentar el volumen de diluyente manteniendo constante la cantidad de producto.
- Neutralizar la acción del agente antimicrobiano adicionando los agentes inactivantes mencionados en la Tabla 1.
- Combinación de los dos procedimientos anteriores.
- Cuando proceda, emplear el método de filtración.

Tabla 1.

Preservativo.	Agente inactivante.
Alcoholes: • Clorobutanol • Feniletil alcohol	Polisorbato 20 u 80 al 10% Polisorbato 20 u 80 al 10%
Ésteres: • Metil p-hidroxibenzoato al 0.18% • Propil p-hidroxibenzoato al 0.02%	Polisorbato 20 u 80 al 5% Lecitina al 0.07% y Polisorbato 80 al 0.5%
Mercuriales: • Nitrato o acetato fenil mercúrico al 0.002%	Lecitina al 0.5% y Polisorbato 80 al 3%
Sales cuaternarias de amonio: • Cloruro de benzalconio	Lecitina al 0.5% y Polisorbato 80 al 3%
Penicilina	Penicilinas
Sulfas	Ácido para-amino benzoico (PABA)

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	LÍMITES MICROBIANOS.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

VI.2.4 Para demostrar el efecto neutralizante sobre el sistema preservativo contenido en las muestras proceder como se indica en investigación de microorganismos objetables, usando el medio I para preparar la primera dilución del producto y como medio de enriquecimiento para la investigación de *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*; para la investigación de *Escherichia coli* y *salmonella typhi* adicionar al medio IX las cantidades recomendadas de lecitina y polisorbato.

VI.2.5 Si la recuperación de los microorganismos control es satisfactoria, en los análisis sucesivos del producto emplear los medios antes indicados como diluyentes y como medios de enriquecimiento para la investigación de microorganismos objetables.

VI.2.6 Si a pesar de la incorporación de los agentes neutralizantes o el aumento de volumen del diluyente, los microorganismo control no se recuperan y la naturaleza del producto no permite aplicar el método de filtración, se puede asumir que la actividad bactericida del producto no permitirá el desarrollo de bacterias relacionadas con los microorganismos control probados. Sin embargo, se debe obtener mayor información que permita establecer el espectro de actividad antimicrobiana del producto.

VI.3 Muestreo.

VI.3.1 La toma de muestra debe seguir un plan de muestreo bien definido, este debe considerar;

- Tamaño de lote.
- Características del producto.
- Riesgo a la salud.
- Nivel de contaminación esperado.

VI.3.2 La muestra de producto para cada determinación no debe ser menor a **10 g o 10 mL**.

VI.3.3 Procedimiento.

VI.3.3.1 Preparación de la muestra. De acuerdo a las características físicas de la muestra, elegir el método adecuado para obtener una solución, suspensión o emulsión sin alterar el número y clase de microorganismos presentes en el producto.

VI.3.3.2 Los métodos de preparación de la muestra se describen a continuación, constituyen la primera dilución del producto (10^{-1}), dilución que puede prepararse con solución diluida de fosfatos de pH 7.2; caldo digerido de caseína-soya-lecitina-polisorbato 20, caldo soya tripticaseína, caldo lactosa o solución salina peptona pH 7.0.

- **Sólidos y líquidos miscibles en agua.** Pesar o medir exactamente 10 g o 10 mL de muestra y transferirlo a 90 mL del diluyente seleccionado.
- **Sólidos insolubles, tabletas y grageas.** Pulverizar la cantidad necesaria de muestra para obtener 10 g y transferir a 90 mL del diluyente seleccionado.
- **Líquidos no miscibles en agua.** Medir exactamente 10 mL del producto, transferirlo a 90 mL del diluyente seleccionado adicionado de polisorbato 20.
- **Ungüentos y ceras.** Pesar 10 g de la muestra, agregar la cantidad mínima necesaria de polisorbato 20 (de 1.0 mL a 10 mL) para que al agitar con una barra magnética estéril se forme una pasta, calentar en un baño de agua a una temperatura que no exceda de 45 °C y agregar gradualmente el volumen necesario para completar 90 mL con el diluyente seleccionado.
- **Líquidos viscosos.** Para muestras viscosas que no puedan medirse con pipeta en la dilución 1:10, efectuar diluciones 1:50 o 1:100.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	LÍMITES MICROBIANOS.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

- **Muestras líquidas en aerosol.** Colocar el recipiente que contiene las muestras en una mezcla de alcohol y hielo seco, dejar enfriar durante 1 h. Cortar el recipiente, permitir que alcance la temperatura ambiente y dejar que el gas escape. Cuando a partir de un solo contenedor no puedan tomarse los 10 mL de muestra transferida para el análisis, el contenido de 10 envases si los resultados son dudosos repetir la prueba con 20 o mas envases.

VI.3.3.3 Dilución de la muestra. En función del grado de contaminación del producto efectuar las diluciones decimales que se estimen convenientes utilizando SA de fosfatos diluida. Cuando no se tienen antecedentes al respecto, es conveniente efectuar por lo menos hasta la dilución 10^{-3} y ampliar o reducir el número de diluciones con base en la experiencia.

- a. **Recuento de microorganismos mesófilos aerobios.** En muestras solubles, la técnica de elección es el método de vaciado en placa, para otro tipo de muestras utilizar el método del Número Más Probable. (NMP)

a.1 Método en Placa. Efectuar las diluciones decimales necesarias para que 1.0 mL contenga entre 30 UFC/mL y 300 UFC/mL. Inocular por duplicado 1.0 mL de cada dilución del producto en cajas de Petri esteriles, añadir a cada caja de 15 mL a 20 mL del medio agar soya tripticaseína o agar soya tripticaseína lecitina de soya polisorbato 80 antes de su uso fundir y mantener en baño de agua a una temperatura aproximada de 45 a 48 °C. Con movimientos rotatorios suaves, mezclar la alícuota de la muestra con el medio de cultivo, evitar derramar el liquido. Permitir que el medio de cultivo solidifique e incubar las placas en posición invertida entre 30 y 35 °C durante 48 a 72 h. Después del periodo de incubación y auxiliándose de una lupa, determinar las UFC de la placa 1 (UFC₁) y de la placa 2 (UFC₂). Calcular el promedio de las UFC de las dos placas con la siguiente ecuación:

$$UFC = \left[\frac{\sqrt{UFC_1 + 0.5} + \sqrt{UFC_2 + 0.5}}{2} \right]^2 - 0.5$$

Anotar el promedio de colonias por dilución, informar el número de unidades formadoras de colonia por gramo (UFC/g) o unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/mL) del producto, considerando el factor de dilución de la muestra. Si las placas no presentan colias informar: **menos de 10 UFC por gramo o mililitro del producto.**

a.2 Método en tubo (NMP). Colocar 12 tubos conteniendo 9 mL del medio caldo soya tripticaseína, o caldo soya tripticaseína adicionado de lecitina y polisorbato, en cuatro hileras de tres tubos cada una. Inocular 1.0 mL de las diluciones 10^{-1} , 10^{-2} y 10^{-3} en la primera, segunda y tercera hilera de tubos respectivamente. Identificar cada hielera de tubos con la dilución inoculada. Marcar la cuarta hilera como testigo. Agitar los tubos e incubar entre 30-35 °C durante 48 h. después del periodo de incubación anotar el número de tubos de cada dilución que muestre turbidez debida al crecimiento microbiano. Utilizando la Tabla 2 informar el número más probable de microorganismos por gramo o mililitro del producto. Repetir la prueba si cualquiera de los tubos testigos muestra desarrollo microbiano.

- b. **Recuento de hongos filamentosos y levaduras.** Proceder como se indica en el recuento de microorganismos mesófilos aerobios, excepto que se utiliza el medio agar dextrosa Sabouraud o agar papa dextrosa en lugar de los medios II y IV, e incubar entre 20 -25 °C de 5 a 7 días.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	LÍMITES MICROBIANOS.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

Tabla 2.

Número de tubos positivos mg o mL de muestra por tubo.			Número mas probable de microorganismos por gramo o por mililitro. (NMP/g o NMP/mL)
10^{-1} 0.1	10^{-2} 0.01	10^{-3} 0.001	
3	3	3	>1100
3	3	2	1100
3	3	1	500
3	3	0	200
3	2	3	290
3	2	2	210
3	2	1	150
3	2	0	90
3	1	3	160
3	1	2	120
3	1	1	70
3	1	0	40
3	0	3	95
3	0	2	60
3	0	1	40
3	0	0	23

VI.4 Investigación de microorganismos objetables.

VI.4.1 En función de la vía de administración del producto, proceder a la investigación de los microorganismos señalados a continuación:

- Productos dérmicos, rectales y vaginales:** *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*.
- Productos orales:** *Escherichia coli* y *Salmonella sp.* (cuando la monografía correspondiente lo indique).
- Materias primas:** Dependiendo de la vía de administración del producto, investigar los microorganismos señalados además de *Pseudomonas sp.*

c.1 Investigación de *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. Adicionar 10 g o 10 mL de la muestra a 90 mL del caldo soya tripticaseína o caldo tripticaseína adicionado de lecitina y polisorbato 20. Mezclar e incubar. Si se observa crecimiento, tomar una asada del cultivo anterior y sembrar por estría cruzada en alguno de los siguientes medios:

- Agar sal manitol
- Agar Brard-Parker
- Agar Vogel Johnson para el aislamiento de *Staphylococcus aureus*
- Agar cetrimida para el aislamiento de *Pseudomonas sp.*

c.1.1 Si no se observa crecimiento la muestra cumple con los requisitos de ausencia de *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas sp.* Si se observa crecimiento comparar la morfología colonial y la microscópica den la descrita en las tablas 3 y 4.

Si la morfología colonial, la microscópica y las características bioquímicas no corresponden con la descrita en las tablas 3 y 4, se concluye que la muestra cumple los requisitos de ausencia de *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. Si las características son similares, realizar las siguientes pruebas.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	LÍMITES MICROBIANOS.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

Confirmación de *Staphylococcus aureus*.

- Prueba de coagulasa.** Transferir una porción de la colonia sospechosa a caldo de soya tripticaseína e incubar 24 h. colocar 0.1 mL del cultivo en un tubo conteniendo 0.5 mL de plasma fresco de conejo o de caballo. Incubar en baño de agua a 37 °C y observar a las 3 h y subsecuentemente por un periodo no mayor de 24 h. Si durante este intervalo no se observa ningún grado de coagulación, la muestra cumple los requisitos de ausencia de *Staphylococcus aureus*. Para efectuar la prueba de coagulasa es necesario emplear control positivo y negativo. Inocular en la misma forma cepas de:
 Control positivo de *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P.
 Control negativo *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228.
 Si es necesario, confirmar la presencia de *S. aureus* con pruebas bioquímicas adicionales.
- Confirmación de *Pseudomonas aeruginosa*.**
Producción de pigmentos. Las colonias sospechosas de *Pseudomonas aeruginosa* sembrarlas en los medios XX y XXI incubar a 35±2 °C durante tres días. Observar las colonias a simple vista y con luz ultravioleta y compararlas con la morfología colonial descrita en la tabla 4. Si la morfología colonial de la tabla corresponde con la obtenida en los medios indicados efectuar la prueba de oxidasa.
Prueba de oxidasa. Impregnar una tira de papel filtro con una solución de diclorohidrato de N-N-dimetil-p-fenilendiamina al 1% y colocar sobre ella una pequeña porción de la colonia sospechosa. La prueba es positiva si se desarrolla un color púrpura en 10 seg.
 Emplear:
 Control positivo *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 25619.
 Control negativo *Escherichia coli* ATCC 10536.
 Si es necesario, confirmar la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* con pruebas bioquímicas adicionales.

Tabla. 3 Características morfológicas y bioquímicas de *Staphylococcus aureus* sobre medios selectivos-diferenciales.

Medio de cultivo.	Morfología colonial.	Morfología microscópica y reacción Gram.
Agar Vogel-Johnson.	Colonias negras redondeadas de zona amarilla.	Cocos Gram + agrupados en racimos.
Agar sal manitol.	Colonias amarillas doradas rodeadas de una zona amarilla.	Cocos Gram + agrupados en racimos.
Agar Baird-Parker.	Colonias negras lustrosas brillantes rodeadas de zonas claras de 2 a 5 mm.	Cocos Gram + agrupados en racimos.

Tabla. 4 Características morfológicas y bioquímicas de *Pseudomonas aeruginosa* sobre medios selectivos-diferenciales.

Medio de cultivo.	Morfología colonial.	Fluorescencia con luz UV.	Prueba de oxidasa.	Tinción de Gram y Reacción de Gram.
Agar cetrimida.	Colonias verdosas.	Verdosas.	Positiva.	Bacilos Gram negativos.
Agar <i>Pseudomonas</i> para detección de fluorescencia.	Colonias incoloras o amarillo claro.	Amarillo claro.	Positiva.	Bacilos Gram negativos.
Agar <i>Pseudomonas</i> para detección de piocianina.	Colonias generalmente amarillo claro.	Azul.	Positiva.	Bacilos Gram negativos.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	LÍMITES MICROBIANOS.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

Tabla. 5 Características morfológicas y bioquímicas de *Salmonella sp* medios selectivos-diferenciales.

Medio de cultivo.	Morfología colonial.	Tinción de Gram y Reacción de Gram.
Agar verde brillante.	Colonias pequeñas transparentes incoloras rosas o blancas opacas, frecuentemente rodeadas de una zona rosa o roja.	Bacilos Gram negativos.
Agar xilosa-lisina-desoxicolato.	Colonias rojas con o sin centro negro.	Bacilos Gram negativos.
Agar sulfito de bismuto.	Colonias negras o verdes.	Bacilos Gram negativos.

Tabla.6 Características morfológicas y bioquímicas de *Escherichia coli* sobre medios selectivos.

Medio de cultivo.	Morfología colonial.	Tinción de Gram y Reacción de Gram.
Agar Mac Conkey.	Colonias grandes rosas a rojas rodeadas de una zona de precipitado.	Bacilos Gram negativos.
Agar Levine-Eosina-Azul de Metileno.	Colonias pequeñas azul-negro con brillo metálico de color verde.	Bacilos Gram negativos.

- **Investigación de *Salmonella sp* y *Escherichia coli*.** Adicionar 10 mL o 10 g de muestra en 90 mL de medio caldo lactosa e incubar entre 30 y 35 °C de 18 a 24 h, si se presenta crecimiento resemar 1.0 mL de cultivo a los siguientes medios de crecimiento:
Caldo selenito-cisteína.
Caldo tetrationato.
Mezclar e incubar de 12 a 24 h a la temperatura indicada anteriormente.

- 1) **Aislamiento de *Salmonella sp*.** Tomar una asada de cada uno de los cultivos anteriores y resemar por estría cruzada en los medios: agar verde brillante, agar xilosa-lisina-desoxicolato y agar sulfito de bismuto. Observar la morfología microscópica y colonial y compararla con la descrita en la Tabla.5. Si las características son similares resemar el medio agar triple azúcar hierro por estría y picadura. Incubar y leer los resultados, si estas corresponden con las de *Salmonella sp*, confirmar la presencia de esta utilizando pruebas bioquímicas adicionales.
- 2) **Aislamiento de *Escherichia coli*.** A partir del medio caldo lactosa, tomar una asada y aislar resemando por estría cruzada el medio agar Levine-Eosina-azul de Metileno o agar Mac Conkey. Incubar , observar el crecimiento, si la morfología colonial y la microscópica no corresponde con la descrita en la Tabla.6, la muestra cumple el requisito de ausencia de *Escherichia coli*. La presencia de *E. coli* debe confirmarse utilizando pruebas bioquímicas adicionales.

Repruebas. Para confirmar un resultado dudoso en cualquiera de los procedimientos anteriores, utilizar 25 g o 25 mL de muestra y realizar la prueba como se indica en el procedimiento correspondiente.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	LÍMITES MICROBIANOS.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

VII ANEXOS.

VII.1 Recomendaciones generales.

VII.1.1 Las muestras deben trabajarse bajo condiciones asépticas.

VII.1.2 El tiempo transcurrido desde la preparación de la primera dilución hasta su incorporación con el medio de cultivo no debe exceder de 1 h.

VII.1.3 Las muestras de prueba deben, **incubarse de 30-35°C durante 24 a 48 h**, a menos que se especifiquen otras condiciones.

VII.2 Soluciones amortiguadoras.

VII.2.1 Solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2

Solución concentrada.

Fosfato monobásico de potasio 34.0 g.

Agua purificada 500 mL.

En un matraz volumétrico de 1000 mL, disolver el fosfato en el agua y ajustar el pH a 7.2 ± 0.1 , con una solución de hidróxido de sodio 1.0 N (aproximadamente 175 mL) llevar a volumen, mezclar, envasar y esterilizar. Almacenar en refrigeración.

Solución de uso.

Diluir 1.25 mL de la solución concentrada en 1000 mL de agua purificada. Envasar en volúmenes de 90 mL y 9 mL y esterilizar.

VII.2.2 Solución salina 0.85%

Cloruro de sodio 8.5 g.

Agua purificada 1000 mL.

Disolver el cloruro de sodio en el agua, envasar en recipientes adecuados y esterilizar a 121°C durante 15 min.

VII.3 Medios de Cultivo. Los medios de cultivo y soluciones deben esterilizarse usando procesos validados.

I. Caldo digerido de caseína-soya-lecitina-polisorbato 20

Digerido pancreático de caseína 20.0 g.

Lecitina de soya 5.0 g.

Polisorbato 20 40 mL.

Agua purificada 960 mL.

pH después de esterilizar 7.0 ± 0.2

Disolver el digerido pancreático de caseína y la lecitina de soya en agua, calentar a una temperatura entre 4 –50°C en un baño de agua durante 30 minutos aproximadamente. Adicionar el polisorbato 20, mezclar, envasar los volúmenes deseados y esterilizar.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	LÍMITES MICROBIANOS.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

II. Agar soya tripticaseína.

Digerido pancreático de caseína 25.0 g.
Digerido papaínico de soya 5.0 g.
Cloruro de sodio 5.0 g.
Agar 15.0 g.
Agua purificada 1000 mL.
pH después de esterilizar 7.3 ± 0.2

III. Caldo soya tripticaseína.

Preparar como se describe en el MGA 0381. *Esterilidad.*

IV. Agar soya tripticaseína-lecitina de soya-polisorbato 80.

Digerido pancreático de caseína 5.0 g.
Dextrosa 1.0 g.
Extracto de carne 3.0 g.
Lecitina 1.0 g.
Polisorbato 80 7.0 g.
Agar 15.0 g.
pH después de esterilizar 7.0 ± 0.2 .

V. Agar sal manitol.

Digerido pancreático de caseína 5.0 g.
Digerido pancreático de tejido animal 5.0 g.
Extracto de carne 1.0 g.
D-manitol 10.0 g.
Cloruro de sodio 75.0 g.
Agar 15.0 g.
Rojo de fenol 0.025 g.
Agua purificada 1000 mL.
pH después de esterilizar 7.4 ± 0.2
Mezclar los ingredientes en el agua, calentar con agitación frecuente, hervir durante 1 min y esterilizar.

VI. Agar Baird-Parker-medio base.

Digerido pancreático de caseína 10.0 g.
Extracto de carne 5.0 g.
Extracto de levadura 1.0 g.
Cloruro de litio 5.0 g.
Agar 20.0 g.
Glicina 12.0 g.
Piruvato de sodio 10.0 g.
Agua purificada 950 mL.
pH después de esterilizar 6.8 ± 0.2
Disolver los ingredientes en el agua, calentar con agitación constante, hervir durante 1 minuto y esterilizar a 121°C durante 15 min, enfriar el medio entre $45-50^\circ\text{C}$. Agregar 10 mL de solución

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	LÍMITES MICROBIANOS.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

estéril de telurito de potasio (1:1000) y 50 mL de emulsión de yema de huevo, mezclar suavemente y preparar las placas.

Preparación de la emulsión de yema de huevo.

Desinfectar el cascaron de los huevos con solución de tintura de yodo al 2.0%, romperlos; en una probeta estéril separar en condiciones asépticas las yemas, añadir solución salina estéril en una proporción de 3 a 7 (yema de huevo-solución salina). Homogeneizar.

El medio base estéril puede conservarse en refrigeración.

VII. Agar Vogel-Johnson.

Digerido pancreático de caseína 10.0 g.

Extracto de levadura 5.0 g.

Manitol 10.0 g.

Fosfato dibásico de potasio 5.0 g.

Cloruro de litio 5.0 g.

Glicina 10.0 g.

Agar 16.0 g.

Rojo de fenol 25.0 mg.

Agua purificada 1000 mL.

pH después de esterilizar 7.2 ± 0.2

Mezclar los ingredientes, hervir durante 1 min, esterilizar y enfriar entre 15-50 °C, adicionar 20 mL de una solución estéril de telurio de potasio (1:1000).

VIII. Agar cetrinida.

Digerido pancreático de gelatina 20.0 g.

Cloruro de magnesio 1.4 g.

Sulfato de potasio 10.0 g.

Agar 13.6 g.

Bromuro de cetil trimetilamonio (cetrinida) 0.3 g.

Glicerina 10.0 mL.

Agua purificada 1000 mL.

pH después de esterilizar 7.2 ± 0.2

Disolver en el agua los componentes sólidos, adicionar la glicerina, calentar con agitación constante y hervir durante 1 min, esterilizar.

IX. Caldo lactosa.

Extracto de carne 3.0 g.

Digerido pancreático de gelatina 5.0 g.

Lactosa 5.0 g.

Agua purificada 1000 mL.

pH después de esterilizar 6.9 ± 0.2

Después de esterilizar enfriar el medio de cultivo lo mas rápido posible.

X. Caldo selenito-cistina.

Digerido pancreático de caseína 5.0 g.

Lactosa 4.0 g.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	LÍMITES MICROBIANOS.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

Fosfato de sodio 10.0 g.
 Selenito ácido de sodio 4.0 g.
 L-cistina 10.0 mg.
 Agua purificada 1000 mL.
 pH final 7.0 ± 0.2
 Disolver los ingredientes en el agua, calentar por medio de una corriente de vapor durante 15 min.
No esterilizar.

XI. Caldo tetrationato.

Digerido pancreático de caseína 2.5 g.
 Digerido péptico de tejido animal 2.5 g.
 Sales biliares 1.0 g.
 Carbonato de calcio 10.0 g.
 Tiosulfato de sodio 30.0 g.
 Agua purificada 1000 mL.
 Disolver los ingredientes sólidos en agua, calentar a ebullición con agitación constante. Añadir 10 mL de una SI de verde brillante (1:1000). Una vez adicionada la SI de verde brillante el medio no debe calentarse. Envasar en tubos estériles con tapón de rosca, porciones de 10 mL.
 Antes de inocular la muestra adicionar a cada tubo 0.2 mL de una solución yodo-yodurada.
Solución yodo-yodurada.
 Yoduro de potasio 5.0 g.
 Yodo 6.0 g.
 Agua purificada 20 mL.
 Conservar la solución en un frasco ámbar.

XII. Agar verde brillante.

Extracto de levadura 3.0 g.
 Digerido péptico de tejido animal 5.0 g.
 Digerido pancreático de caseína 5.0 g.
 Lactosa 10.0 g.
 Cloruro de sodio 5.0 g.
 Sacarosa 10.0 g.
 Rojo de fenol 80.0 mg.
 Agar 20.0 g verde brillante 12.5 mg.
 Agua purificada 1000 mL.
 pH después de esterilizar 6.9 ± 0.2
 Preparar y esterilizar el mismo día de su uso.

XIII. Agar xilosa-lisina-desoxicolato.

Xilosa 3.5 g.
 L-lisina 5.0 g.
 Lactosa 7.5 g.
 Sacarosa 7.5 g.
 Cloruro de sodio 5.0 g.
 Extracto de levadura 3.0 g.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	LÍMITES MICROBIANOS.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

Rojo de fenol 80.0 mg.

Agar 13.5 g.

Desoxicolato de sodio 2.5 g.

Tiosulfato de sodio 6.8 g.

Citrato férrico amónico 800.0 mg.

Agua purificada 1000 mL.

pH final 7.4 ± 0.2

Para disolver los ingredientes calentar a punto de ebullición con agitación constante. **No sobrecalentar ni esterilizar**, mantener el medio de cultivo en baño de agua a 50 °C, preparar las placas.

XIV. Agar sulfito de bismuto.

Extracto de carne 5.0 g.

Digerido pancreático de caseína 5.0 g.

Digerido péptico de tejido animal 5.0 g.

Dextrosa 5.0 g.

Fosfato de sodio 4.0 g.

Sulfato ferroso 300.0 g.

Sulfito de bismuto (indicador) 8.0 g.

Agar 20.0 g.

Verde brillante 25.0 mg.

Agua purificada 1000 mL.

pH final 7.6 ± 0.2

Para disolver los ingredientes, calentar a punto de ebullición con agitación constante. **No sobrecalentar ni esterilizar**. Mantener el medio de cultivo en baño de agua a 50 °C, preparar las placas.

XV. Agar triple azúcar-ferro (TSI).

Digerido pancreático de caseína 10.0 g.

Digerido pancreático de tejido animal 10.0 g.

Lactosa 10.0 g.

Sacarosa 10.0 g.

Dextrosa 1.0 g.

Sulfato ferroso de amonio 200.0 mg.

Cloruro de sodio 5.0 g.

Tiosulfato de sodio 200.0 mg.

Rojo de fenol 25.0 mg.

Agar 13.0 g.

Agua purificada 1000 mL.

pH después de esterilizar 7.3 ± 0.2

Disolver los ingredientes en el agua. Envasar en porciones de 3 mL, en tubos de 13 mm x 100 mm. Esterilizar y dejar solidificar en posición inclinada.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	LÍMITES MICROBIANOS.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

XVI. Agar Mac Conkey.

Digerido pancreático de gelatina 17.0 g.
 Digerido pancreático de caseína 1.5 g.
 Digerido péptico de tejido animal 1.5 g.
 Lactosa 10.0 g.
 Mezcla de sales biliares 1.5 g.
 Cloruro de sodio 5.0 g.
 Agar 13.5 g.
 Rojo neutro 30.0 mg.
 Cristal violeta 1.00 mg.
 Agua purificada 1000 mL.
 pH después de esterilizar 7.1 ± 0.2
 Para disolver los ingredientes hervir durante 1 min.

XVII. Agar Levine-Eosina-Azul de Metileno.

Digerido pancreático de gelatina 10.0 g.
 Fosfato dibásico de potasio 20.0 g.
 Agar 15.0 g.
 Lactosa 10.0 g.
 Eosina 400.0 mg.
 Azul de metileno 65.0 mg.
 Agua purificada 1000 mL.
 pH después de esterilizar 7.1 ± 0.2
 Disolver los ingredientes en el agua, calentar a ebullición con agitación constante durante 1 min y esterilizar.

XVIII. Agar dextrosa Sabouraud.

Dextrosa 40.0 g.
 Digerido péptico de tejido animal 5.0 g.
 Digerido pancreático de caseína 5.0 g.
 Agar 15.0 g.
 Agua purificada 1000 mL.
 pH después de esterilizar 5.6 ± 0.2
 Mezclar los ingredientes con el agua, hervir hasta disolución, esterilizar.

XIX. Agar dextrosa papa.

Papa (pelada y rebanada) 300.0 g.
 Agar 15.0 g.
 Agua purificada 1000 mL.
 pH después de esterilizar 5.6 ± 0.2
 Hervir la papa en 500 mL de agua, filtrar a través de una gasa. Agregar el resto de los ingredientes.
 Hervir con agitación constante y esterilizar.
 Antes de distribuir en cajas Petri, enfriar entre 45-48 °C y acidular a un pH de 3.5 ± 0.1 con una solución estéril de ácido tartárico al 10%. ***Una vez acidulado el medio no debe recalentarse.***

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	LÍMITES MICROBIANOS.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

XX. Agar *Pseudomonas* para detección de fluorescencia.

Digerido pancreático de caseína 10.0 g.

Digerido péptico de tejido animal 10.0 g.

Fosfato dibásico de potasio anhidro 1.5 g.

Sulfato de magnesio ($\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) 1.5 g.

Agar 15.0 g.

Glicerol 10.0 mL.

Agua purificada 1000 mL.

pH después de esterilizar 7.2 ± 0.2

Disolver en agua los componentes sólidos, adicionar el glicerol. Calentar con agitación constante y hervir durante 1 min. Esterilizar.

XXI. Agar *Pseudomonas* para detección de piocianina.

Digerido pancreático de gelatina 20.0 g.

Cloruro de magnesio anhidro 1.4 g.

Sulfato de potasio anhidro 10.0 g.

Agar 15.0 g.

Glicerol 10 mL.

Agua purificada 1000 mL.

pH después de esterilizar 1.2 ± 0.2

Disolver en agua los componentes sólidos, adicionar el glicerol. Calentar con agitación constante y hervir durante 1 min. Esterilizar.

VIII REFERENCIAS.

VIII.1 Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, FEUM, 9ª Edición, 2009.

VIII.2 Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas Practicas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la Fabricación de Medicamentos (modifica a la NOM-059-SSA1-1993, publicada el 31 de Julio de 1998).

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

	LÍMITES MICROBIANOS.	Código.	
		Número de revisión.	
		Edición.	
		Fecha de emisión.	
		Página.	
		Vigencia.	

IX CONTROL DE COPIAS DISTRIBUIDAS.

Número de copia.	Nombre del responsable de la copia.	Firma.	Departamento.	Fecha de recepción del documento.	Fecha de devolución del documento.	Firma de la persona que regresa el documento.
001						
002						
003						
004						
005						

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NORMA Oficial Mexicana NOM-251-SSA1-2009, Prácticas de higiene para el proceso de alimentos, bebidas o suplementos alimenticios
2. Webb PG. Complementos nutricionales y alimentos funcionales. España: Acribia; 2007.
3. Patente ES 2 261 686 T3
4. Remington GA. Farmacia. 19a ed. Panamericana T II; 1998.
5. Horst-Dieter T. Fundamentos de tecnología de alimentos. Zaragoza (España): Acribia, S.A; 2001.
6. Brennan JG. Las operaciones de la ingeniería de los alimentos. 3a ed. Zaragoza (España): Acribia, S.A; 1998.
7. Multon JL. Aditivos y auxiliares de fabricación en las industrias alimentarias. 2a ed. Zaragoza (España): Acribia, S.A; 2000.
8. Mafart P. Ingeniería industrial alimentaria. Volumen I. Procesos Físicos de Conservación. Zaragoza: Acribia; 1994.
9. Manual de Industrias Alimentarias, 3a ed. Madrid España: AMV Mundi-Prensa; 1991.
10. Arredondo DB. Transferencia de tecnología y validación del proceso de una forma farmacéutica sólida oral. Pravastatina sódica. Tabletas 100 mg. México, DF: TESIS Facultad de Química UNAM; 2006.
11. Rivera HJ. Transferencia tecnológica: etapa crítica en el desarrollo de formas farmacéuticas. México, DF: Tesis Facultad de Química UNAM; 2005.
12. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-086-SSA1-1994. *Bienes y servicios. Alimentos y bebidas no alcohólicas con modificaciones en su composición. Especificaciones Nutrimientales*. SSA. México, D.F 1996.
13. Lorenzo F. [en línea] España. *Innovación y nuevos retos para la higiene en las industrias alimentarias*. URL disponible en <http://www.ced.org.es/files/43jacedAbstract00065.pdf>

14. Pérez MJ. Escalamiento: etapa crítica del desarrollo de medicamentos. México, DF: Tesis Facultad de Química UNAM; 2006.
15. Levin M. *Pharmaceutical process scale-up*. Metropolitan computing corporation east hanover. New Jersey: Marcel Dekker Inc; 2-39, 57-90.
16. Anaya DA. Escalamiento; el arte de la ingeniería química: plantas piloto, el paso entre el huevo y la gallina. Tecnología, Ciencia, Educación, Enero-Junio, Año/Vol. 23, Número 001. Instituto Mexicano de Ingenieros Químicos. D.F, México, pp. 31-39.
17. Pottí D [en línea] España. *Materias primas; estabilizantes: aplicaciones en la industria alimenticia*; 2010. URL disponible en <http://www.mundohelado.com/materiasprimas/estabilizantes/estabilizantes-aplicaciones-industria.htm>
18. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) *Guidance for Industry. Nonsterile Semisolid Dosage Forms Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Release Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation*. May 1997.
19. NORMA Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos (modifica a la NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de medicamentos, publicada el 3 de agosto de 1996).
20. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) *Guidance for Industry. Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation*.
21. Ley sobre el registro de la transferencia de tecnología y el uso y explotación de patentes y marcas (LRTT).