

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA**

**EVALUACION DE LA CALIDAD MICROBIOLÓGICA  
DE JARABES QUE SE MANUFACTURAN EN LA  
INDUSTRIA GUATEMALTECA**



*Informe de Tesis  
presentado por*

**HILDA LUISA LOPEZ LEIVA**  
*para optar al título de*

**QUIMICA FARMACEUTICA**

**Guatemala, octubre de 1994**

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
Biblioteca Central

DL  
00  
T J F Q P

JUNTA DIRECTIVA DE LA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

DECANO	LIC. JORGE RODOLFO PEREZ FOLGAR
SECRETARIA	LICDA. ELEONORA GAITAN IZAGUIRRE
VOCAL I	LIC. MIGUEL ANGEL HERRERA GALVEZ
VOCAL II	LIC. GERARDO LEONEL ARROYO CATALAN
VOCAL III	LIC. MIGUEL ORLANDO GARZA SAGASTUME
VOCAL IV	BR. JORGE LUIS GALINDO AREVALO
VOCAL V	BR. EDGAR ANTONIO GARCIA DEL POZO

ACTO QUE DEDICO

A DIOS

A MIS PADRES Rogelio Domingo López Tello  
Modesta Magnolia Leiva de López

A MIS HERMANOS Carmen Alicia, Alfonso, Adalberto,  
María Magaly y Mario Arnaldo López  
Leiva.

A MI ESPOSO Mynor Noé Flores Mellado

A MI HIJO Mynor Josué

A MIS SOBRINOS

## AGRADECIMIENTO

A: Lic. Rolando López García  
Por su asesoría

Licda. Brenda López de Quevedo, Hugo Edwin  
Tello López por su colaboración en la  
realización de este trabajo.

El laboratorio clínico CORPOLAB S.A.

Mi especial agradecimiento a la Universidad  
de San Carlos de Guatemala.

## CONTENIDO

1.	RESUMEN	1
2.	INTRODUCCION	3
3.	ANTECEDENTES	5
4.	JUSTIFICACION	6
5.	OBJETIVOS	7
6.	HIPOTESIS	8
7.	ASPECTOS METODOLOGICOS	9
8.	RESULTADOS	16
9.	DISCUCION DE RESULTADOS	23
10.	CONCLUSIONES	26
11.	RECOMENDACIONES	27
12.	REFERENCIAS	28
13.	ANEXOS	30

## 1. RESUMEN

Se evaluó la calidad microbiológica de jarabes que se manufacturan en la industria guatemalteca, para su realización se seleccionó un jarabe de cada uno de los laboratorios nacionales que producen esta forma farmacéutica, éstos se analizaron por duplicado. La recolección de muestras se llevó a cabo en laboratorios, droguerías y farmacias de la ciudad de Guatemala. En cada muestra se buscó la presencia de Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella sp. y Escherichia coli, mediante la técnica descrita en la USP XXII. Para el análisis y presentación de resultados se utilizó estadística descriptiva.

Con base a los resultados obtenidos, se concluyó que el 25.53% de los laboratorios reportados por el Departamento de Control de Medicamentos de la Dirección General de Servicios de Salud no cumplen con las especificaciones de calidad establecidas por la USP XXII y de ello 3 muestras presentaron Staphylococcus aureus. 3 muestras manifestaron Pseudomona aeruginosa, 1 muestra contenía Salmonella, 1 muestra presentó Escherichia coli y 7 muestras contenían hongos y levaduras.

Finalmente se recomienda a los laboratorios el estricto cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura, para

eliminar los efectos indeseables que puedan repercutir en la salud del consumidor. Así mismo se recomienda a las autoridades de la Dirección General de Servicios de Salud, establecer normas de control permanente y sistemática para garantizar en todo momento la calidad de los medicamentos.

## 2. INTRODUCCION.

Los jarabes son una forma farmacéutica líquida, de consistencia viscosa característica, constituida por una solución concentrada de azúcar en agua destilada o en líquidos diversos, su empleo es amplio porque enmascara el sabor desagradable de algunas drogas y facilita la conservación de los mismos. (1)

La alta concentración de sacarosa preserva a los jarabes del desarrollo de microorganismos, fenómeno atribuible a una acción osmótica. Cada gramo de sacarosa es capaz de preservar a 0.55 ml. de agua destilada. (2)

La evaluación microbiológica se basa en la estimulación del número de microorganismos mesófilos aerobios viables, hongos, levaduras y en la identificación de microorganismos objetables presentes en el producto farmacéutico. (3)

El control microbiológico de los medicamentos debe garantizar la inocuidad de los mismos esto se determina mediante ensayos donde se determina el número y tipos de gérmenes, para evitar variaciones de un medicamento en cuanto a aspecto, color, sabor, consistencia, descomposición, tolerancia, disminución de actividad y otros.

Así mismo la evaluación de las cuentas microbianas; se lleva a cabo en base a investigación de los siguientes grupos microbianos indicadores:

1. Organismos mesofílicos aerobios: caracterizados por bacterias, hongos y levaduras.
2. Organismos coliformes: grupo de habitat intestinal, su definición se basa en las características de Escherichia coli aun cuando se da lugar a incluir bacterias de origen no intestinal. Estos microorganismos no deben estar presentes en productos farmacéuticos.
3. Hongos filamentosos y levaduriformes: crecen a 25° C durante 120 horas, pueden ser multicelulares o filamentosos.

Una de las características primordiales de los microorganismos es su ubicuidad, es decir, su desarrollo en un ambiente adecuado para ellos, que es lo que se conoce como contaminación microbiana, y para evitarlo se recurre a diferentes métodos de esterilización como: ebullición, filtración. (4)

El control de calidad es un conjunto de actividades, que para cumplir con sus propósitos debe iniciarse por la revisión y control de materias primas, producto en proceso y producto terminado, para asegurar la calidad al consumidor.

### 3. ANTECEDENTES

Pocos trabajos se han realizado con respecto a la Evaluación de la Calidad Microbiológica de Jarabes que se Manufacturan en la Industria Guatemalteca.

Serrano O. en 1983, realizó un trabajo que determina la contaminación del azúcar con el cobre, hierro y plomo, como principales componentes, también se llevaron a cabo determinaciones de humedad y cenizas de la muestra.

Los metales: cobre, hierro y plomo como contaminantes del azúcar pueden provenir tanto del medio ambiente; tierra y aire del lugar donde se cultiva el azúcar, los productos azucarados intermedios y el producto final entran en contacto durante el proceso de obtención de dichos productos. (5)

Vidaurre, K, en 1989, presentó un estudio de Estabilidad de los productos Manufacturados en LAPROMED, en él incluyó los jarabes, los cuales conservan sus características físicas y químicas iniciales comprobándose su estabilidad. (6)

#### 4. JUSTIFICACION

De acuerdo a la información obtenida en el Departamento de Control de Medicamentos de la Dirección General de Servicios de Salud, referente a la producción de jarabes, se reportan 47 laboratorios registrados, con un promedio de tres jarabes por laboratorio, se deduce que estas formas de presentación de medicamentos son ampliamente manufacturados y por ende utilizados por la población, si se considera que en Guatemala no existe un control sistemático y permanente que evalúe la calidad microbiológica de las mismas, toda vez que dichos controles no se hacen de rutina en algunos laboratorios nacionales (Dirección General de Servicios de Salud), por no poseer un Departamento de Control de Calidad que verifique el cumplimiento de los requisitos de calidad necesarios para asegurar eficacia y seguridad de los medicamentos.

## 5. OBJETIVOS

5.1 Elaborar un diagnóstico de la calidad microbiológica de jarabes que se manufacturan en la industria nacional.

5.2 Evaluar los niveles microbiológicos de jarabes manufacturados por la Industria Farmacéutica Guatemalteca con base a los requerimientos de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XXII).

## 6. HIPOTESIS

Los jarabes que se manufacturan en la Industria Guatemalteca cumplen con las especificaciones de calidad microbiológica establecida en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XXII)

## 7. ASPECTOS METODOLOGICOS

### 1. UNIVERSO DE TRABAJO

Constituido por los jarabes que se manufacturan en el 100% de los laboratorios nacionales (47 muestras), de cada laboratorios se eligió un jarabe, el análisis se realizó en duplicado.

### 2. MEDIOS

#### Recursos Humanos:

- Hilda Luisa López Leiva, quien realizó la investigación
- Licenciado Elfego Rolando López, asesor.
- Colaboración de la Licda. Brenda López, en el área microbiológica.

#### Recursos Materiales:

- Laboratorio clínico CORPOLAB, S.A.
- Laboratorio de Análisis Aplicado de la Escuela de Química Farmacéutica de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
- Reactivos: Agar Sabouraud  
Agar Vogel - Johnson  
Agar Cetrimida  
Agar verde brillante  
Agar MacConkey  
Agar peptona de Caseína peptona de  
harina de soya

Caldo lactosado  
Caldo Tetracionato  
Caldo Selenito F  
Sulfito - Bismuto  
Solución diluyente

- Cristalería: Tubos ó frascos de vidrio de 25 ml  
cajas de petri  
Erlenmeyers  
Varillas de vidrio
- Medios: Asas para inoculación (3 mm de  
diámetro)  
Mechero  
Autoclave  
Incubadoras  
Campana de Flujo laminar

### 3. PROCEDIMIENTO

Se trabajó en campana de flujo laminar, se sanitizó el área de trabajo con alcohol para eliminar el riesgo de contaminación. En general a las materias primas de uso farmacéutico; así como productos terminados debe realizarse un recuento total microbiano y probarse la ausencia de Salmonella sp., S. aureus, Ps. aeruginosa y Escherichia coli. La toma de muestra es el primer paso importante y éste debe ser representativa del producto bajo examen. Las preparaciones de la muestra depende de sus

características físicas y no debe alterarse el número y clase de microorganismos originalmente presentes.

### 3.1 Cuentas de hongos y levaduras:

Para contrarrestar el efecto de los preservantes se utilizó un buffer que contiene: Lecitina 0.5% y tween 20 4.0 %.

Sembrar en dos cajas de petri estériles, adicionar de 20 a 25 ml. del medio Agar Sabouraud previamente fundido y enfriado a 45°C. Mezclar con movimientos rotatorios y dejar solidificar a temperatura ambiente, encubar durante 48 a 72 horas, contar el número de UFC (Unidades Formadoras de Colonias), que se desarrollan en cada caja, hacer un promedio de estos resultados y reportar el número de UFC por ml. o si no se observa crecimiento reportar menos de 10 UFC por ml.

### 3.2 Staphylococcus aureus y Pseudomonas aeruginosa:

A 1 ml de la muestra se le adiciona 9 ml de caldo tripticasa soya. Agitar e encubar a 35 - 37°C/24 hrs. Examinar crecimiento en el medio; si hay crecimiento presente, sembrar una asada por estrias sobre: Agar

Vogel - Johnson para S. aureus y agar cetrimida para la investigación de Ps. aeruginosa, incubar a 35 - 37°C/24 hrs.

S. aureus

<u>Medio selectivo</u>	<u>Agar Vogel - Johnson</u>
<u>Morfología</u>	colonia negra rodeada de
<u>colonial</u>	<u>una zona amarilla</u>

Medio de enriquecimiento tripticasa soya. Se confirma con la prueba de coagulasa, para esto se utiliza plasma fresco de conejo. Se inocula el plasma, se espera de 3 a 24 horas, si coagula es positivo.

Ps. aeruginosa

<u>Medio</u>	<u>Agar Cetrimida</u>
características coloniales	Generalmente colonias verdosas
<u>Fluorescencia</u>	<u>verdosas</u>

3.3 Investigación de coliformes: no deben estar presentes. Se aplica el método del número más probable. Utilizando 9 tubos con diluciones sucesivas, los primeros tres tubos con 5 ml del medio verde brillante, los otros tres tubos con 9 ml del medio y los restantes tres tubos con 9.90 ml del medio.

Los microorganismos coliformes generales o fecales son fermentadores de lactosa, su presencia se manifiesta por la producción de gas, el gas producido por la reproducción de los microorganismos puede ser retenido y observado si a los tubos que contienen el medio se les agrega una campana de

Durham invertida antes de esterizarlos. La reacción positiva se presenta cuando en la campana aparecen burbujas de aire atrapadas.

De la dilución 1:10 se inocula 1 ml en 9 ml de caldo lactosado se incuba a 36°C/24 horas, luego se pasa a un medio selectivo, agar MacConkey o eosina azul de metileno. Determinar si hay o no crecimiento.

#### 3.4 Salmonella Sp y Escherichia coli:

Adicionar a 9 ml de caldo lactosado (CL) 1 ml de muestra, e encubar a 36°C/24 horas. Si hay crecimiento presente:

Para investigar Salmonella sembrar 1 ml de caldo lactosado en 10 ml de caldo tetracionato (CCT) y caldo selenito F (CSF). Encubar por 12 - 24 horas a 43°C.

Encubar a partir de CCT y CSF una asada por estriado en agar verde brillante y sulfito de bismuto.

<u>Medio</u>	<u>Descripción de colonias</u>
Agar verde brillante	Pequeñas, transparentes, incoloras o rosadas, rodeadas frecuentemente de una zona rosada roja.

Para investigar Escherichia coli: a partir del crecimiento en caldo lactosado mantenido en refrigeración, aislar por estría cruzada en los medios agar MacConkey y agar eosina azul de metileno y encubar. Observar el crecimiento y

si ninguna colonia corresponde a la morfología descrita en la siguiente tabla, la muestra cumple con los requisitos de ausencia de E. coli. La presencia de E. coli puede ser confirmada mediante las pruebas bioquímicas adecuadas.

<u>Medio</u>	<u>Descripción de colonias</u>
Agar MacConkey	Colonias grandes rojas que pueden estar rodeadas de una zona de precipitación de bilis.
Eosina azul de metileno	colonias pequeñas azul-negro en la parte central con brillo metálico verdoso a la luz reflejada

#### 4. DISEÑO DE MUESTREO

Del 100% de laboratorios reportados por el Departamento de Control de Medicamentos de la Dirección General de Servicios de Salud. Se utilizó el método indicado en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XXII) y las muestras se analizaron en duplicado.

Nota: En Guatemala, se utilizan las Normas de COGUANOR para obtener las muestras a analizar.

#### Análisis de Resultados:

Se aplicó Estadística Descriptiva para presentar los resultados del análisis que se realizó a los jarabes, si cumplen con las UFC/ml que establece la USP XXII, si existió

crecimiento se comprobó si está dentro del rango aceptado por los productos farmacéuticos no estériles.

## 8. RESULTADOS

Se seleccionó un jarabe de cada laboratorio nacional que manufactura esta forma farmacéutica, cada uno de los jarabes se analizó en duplicado con un total de 94 muestras. A cada muestra se le realizaron pruebas para identificar Staphylococcus aureus, Pseudomona aeruginosa, Salmonella enterobacter, Escherichia coli y hongos y levaduras, se siguió el análisis propuesto. Los resultados se presentan a continuación.

MUEST	CALDO LACTOSO TURBIDEZ/GAS									WPM / ML	SUM. RECUENTO PLACA ML. MUESTREADOS RECUENTO UFC/ML	S. aureus	Ps aeruginosa	Salmonella Sp.	E.coll
	PRESENCIA GRUPO COLIFORMES														
	5ml	5ml	5ml	1ml	1ml	1ml	0.1ml	0.1ml	0.1ml						
1 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	<10UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
2 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	<10UFC/ML	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
3 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	<10UFC/ML	NEGATIVO	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
4 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	<10UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
5 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	<10UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
6 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	<10UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
7 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	<10UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
8 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	<10UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
9 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	<10UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
10 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	13UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
11 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	<10UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
12 A	-	+	-	-	+	-	-	+	-	11NMP/ ml	12UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	+	-	-	-	-	-	-	-						
13 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	<10UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						

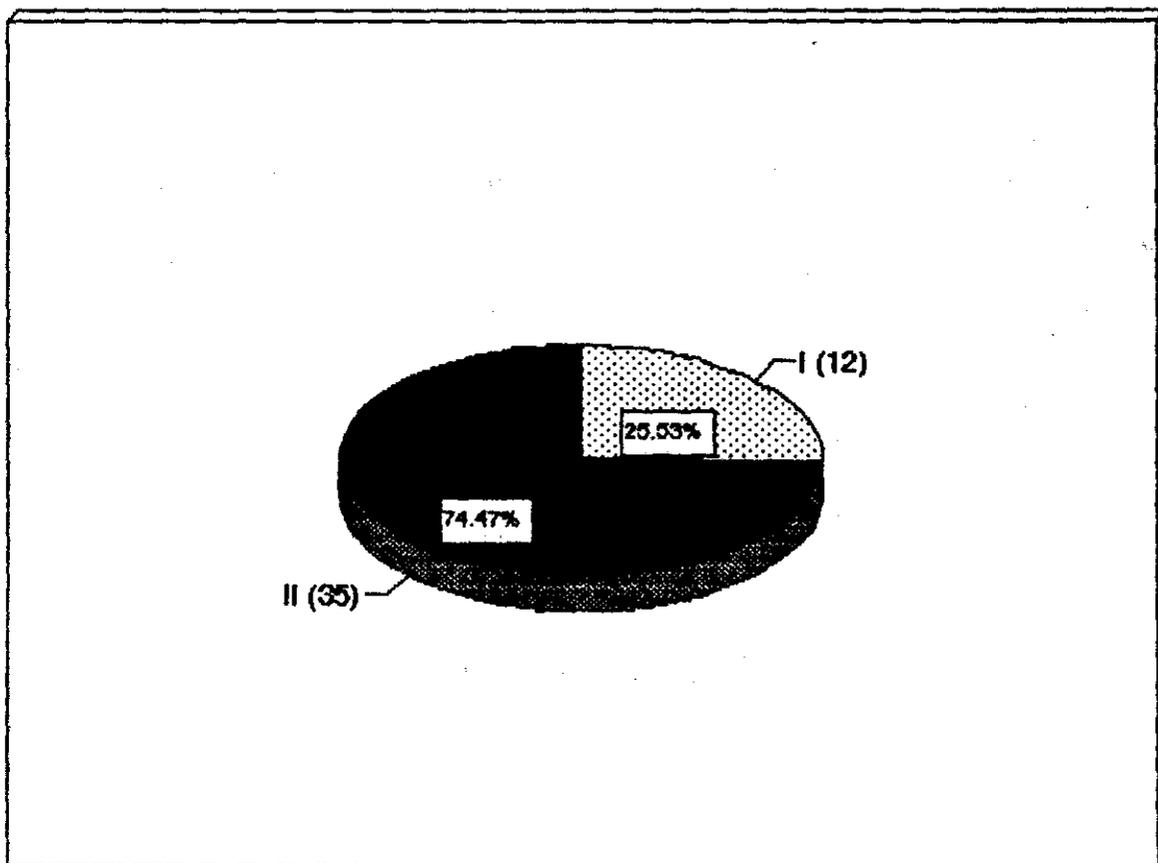
MUEST	CALDO LACTOSO TURBIDEZ/GA PRESENCIA GRUPO COLIFORME									WPM/ ML	SUM. RECuento PLACA ML. MUESTREADOS RECuento UFC/ML	S. aureus	Ps aeruginosa	Salmonella Sp.	E.coli
	5ml	5ml	5ml	1ml	1ml	1ml	0.1ml	0.1ml	0.1ml						
14 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	<10UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
15 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	<10UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
16 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	<10UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
17 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	14UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
18 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	<10UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
19 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	14UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
20 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	<10UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
21 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	11UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
22 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	14UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
23 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	<10UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
24 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	21UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
25 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	<10UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
26 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	<10UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						

MUEST	CALDO LACTOSO TURBIDEZ/GA PRESENCIA GRUPO COLIFORME									WPM/ ML	SUM. RECUENTO PLACA ML. MUESTREADOS RECUENTO UFC/ML	S. aureus	Ps aeruginosa	Salmonella Sp.	E.coli
	5ml	5ml	5ml	1ml	1ml	1ml	0.1ml	0.1ml	0.1ml						
27 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	<10UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
28 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	<10UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
29 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	<10UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
30 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	<10UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
31 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	<10UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
32 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	<10UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
33 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	<10UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
34 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	<10UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
35 A	-	+	+	-	-	+	-	-	-	20NMP/ ml	<10UFC/ML	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO
B	-	+	+	-	-	+	-	-	-						
36 A	-	+	+	-	-	+	-	-	+	20NMP/ ml	<10UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	+	+	-	-	+	-	-	+						
37 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	<10UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
38 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	<10UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
39 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	<10UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						

MUEST	CALDO LACTOSO TURBIDEZ/GA PRESENCIA GRUPO COLIFORME									WPM/ ML	SUM. RECuento PLACA ML. MUESTREADOS RECuento UFC/ML	S. aureus	Ps aeruginosa	Salmonella Sp.	E.coli
	5ml	5ml	5ml	1ml	1ml	1ml	0.1ml	0.1ml	0.1ml						
40 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	<10UFC/ML	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
41 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	<10UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
42 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	<10UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
43 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	<10UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
44 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	<10UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
45 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	<10UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
46 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	<10UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
47 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3NMP/ ml	<10UFC/ML	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-						

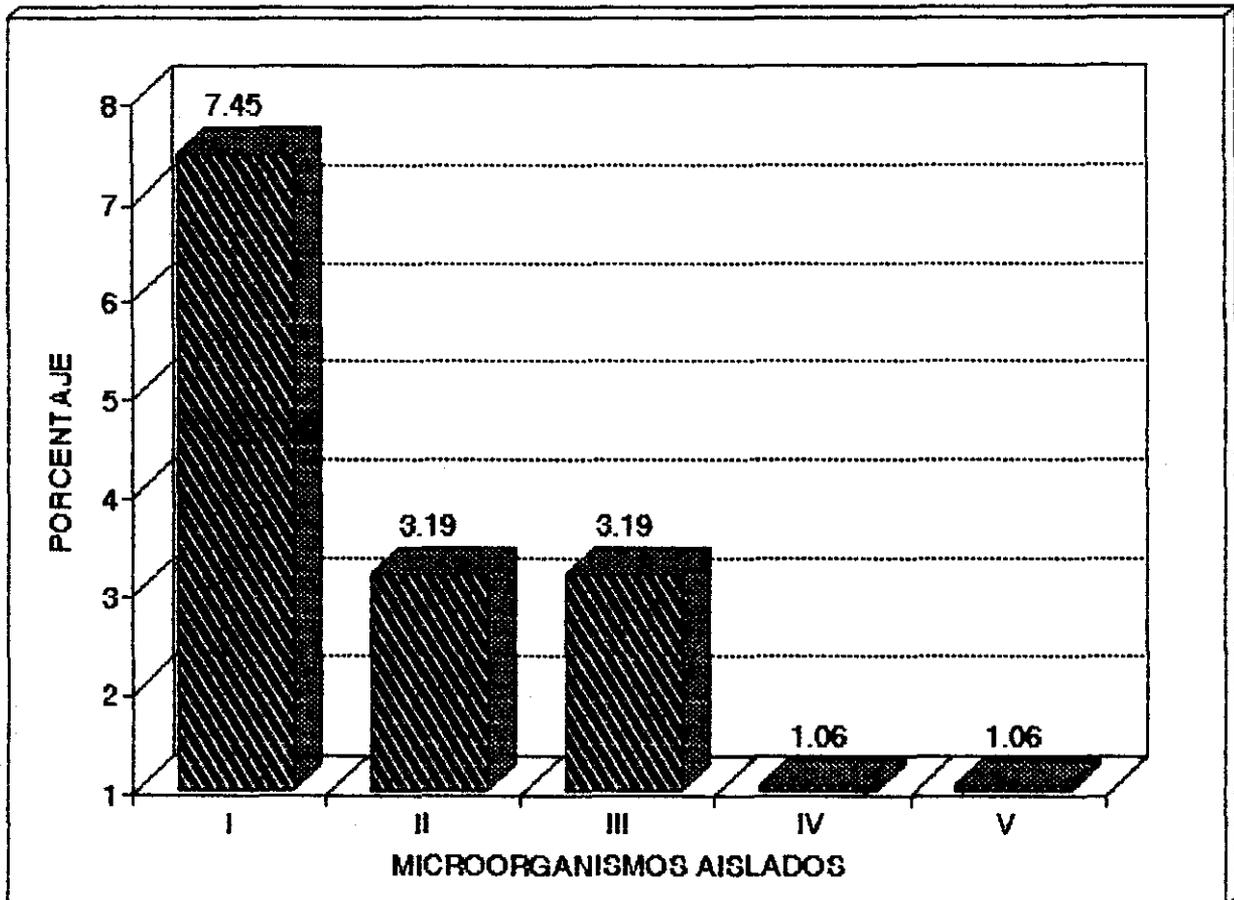
## LABORATORIOS QUE NO CUMPLEN CON LAS ESPECIFICACIONES DE CALIDAD MICROBIOLÓGICA

I	NO CUMPLEN CON LAS ESPECIFICACIONES	12	25.53%
II	CUMPLEN CON LAS ESPECIFICACIONES	35	74.47%



## MICROORGANISMOS AISLADOS

MICROORGANISMOS AISLADOS	MUESTRA	%
I Mohos y levaduras	7	7.45
II Staphylococcus aureus	3	3.19
III Pseudomona aeruginosa	3	3.19
IV Salmonella Sp.	1	1.06
V Escherichia coli	1	1.06



## 9. DISCUSION DE RESULTADOS

La muestra estaba constituida por 47 laboratorios que manufacturan jarabes, seleccionándose una (1) muestra de cada uno, efectuando el análisis en duplicado, se demostró por medio de los resultados encontrados que 12 (25.53%) laboratorios no llenaron los requisitos mínimos de Control de Calidad Microbiológico, a pesar de que el control físico y visual si lo cumplieron en un cien por ciento.

La Farmacopea de los Estados Unidos (USP XXII), requiere para Control de Calidad Microbiológica efectuar las siguientes pruebas: mohos y levaduras, número más probable (NMP), identificación de microorganismos objetables; identificación de Staphylococcus aureus, Pseudomona aeruginosa, Salmonella sp. y Escherichia coli.

De los cuales para mohos y levaduras se encontraron 7 muestras (7.45%) con un rango de 11 a 21 UFC/ml (Unidades Formadoras de Colonias por mililitro), el valor mínimo aceptado es hasta 10 UFC/ml, que según las Normas de COGUANOR NGO 6044, en la cuarta categoría donde se incluyen los jarabes, estos pasan el límite aceptado. Su presencia se debe a deficiencias higiénicas en equipo, utensilios, envases y ambiente.

De la determinación del NMP (número más probable) por la técnica en tubo y en duplicado en tres diluciones; 1,10 y 100 se encontró a las 24 y 48 horas que 3 muestras (6.38%)

se encontraron en un rango de 11 a 20 NMF/ml y no deben estar presentes en ninguna muestra, según las Normas de COGUANOR NGO 6044, sobre pasa el límite que debe ser no mayor de 10 microorganismos en un mililitro (1 ml). Manifiesta presencia de gérmenes, condiciones higiénicas.

En la identificación de Staphylococcus aureus 3 muestras (3.19%) presentaron resultados positivos, lo mismos para Pseudomona aeruginosa que manifestó positiva la prueba en 3 muestras (3.19). Al identificar Salmonella sp. y Escherichia coli dió positivo para 1 muestra (1.06%) la presencia de estos microorganismos se debe a contaminación en el productos antes de envasar y después que finalizó el proceso de manufactura de medicamentos por malas prácticas higiénicas, eficacia del proceso sanitizante en el tratamiento del agua y otros.

Según las Normas de COGUANOR NGO 6044 ninguno de estos microorganismos deben estar presentes.

De los laboratorios nacionales que manufacturan jarabes (47 laboratorios), 12, (25.53%) no cumplen con las especificaciones de calidad microbiológica establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XXII).

Siendo el agua la materia prima más importante en la fabricación de productos farmacéuticos no estériles, que se utiliza en su formulación, para lavar y enjuagar el equipo. Es una fuente de contaminación primaria, si su calidad

microbiológica no se controla y en la formulación del producto puede servir como reservorio de microorganismos patógenos. Los microorganismos se desarrollan cuando el agua no se almacena a temperaturas elevadas o cuando los tanques de almacenamiento no son sanitizados rutinariamente.

La contaminación de los productos farmacéuticos no estériles se debe también a la deficiencia higiénica en el proceso de preparación, tanto de materia prima como en su fabricación, es decir, por malas prácticas de manufactura y por ello debe establecerse el Control Microbiológico y un procedimiento para materia prima y equipo para obtener datos que manifiesten su efectividad, el Control Microbiológico no solo debe enumerar los contaminantes, también identificarlos y eliminar así las causas.

## 10. CONCLUSIONES

1. De 47 muestras analizadas 40 muestras (85.13 %) presentaron crecimiento de hongos y levaduras en un número menor de 10 UFC/ml, 7 muestras (14.87 %) con un rango de 11 a 21 UFC/ml.
2. 1 muestra (1.19 %) presentó crecimiento de Escherichia coli.
3. El 25.53 % de muestras analizadas no cumplen con las especificaciones de calidad microbiológica establecida en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XXII).
4. El 3.19% presentaron Staphylococcus aureus.
5. De acuerdo al análisis efectuado es evidente el incumplimiento en cuanto a normas de buenas prácticas de manufactura en la elaboración de medicamentos no estériles.

## 11. RECOMENDACIONES

1. A los laboratorios fabricantes de jarabes se les recomienda observar normas higiénicas para eliminar el riesgo de contaminación microbiológica en sus productos.
2. Que las autoridades de salud respectivas, vigilen de manera efectiva y permanente el cumplimiento de los requerimientos de calidad para que los productos farmacéuticos puedan liberarse al consumidor y que estos garanticen: Eficacia, seguridad e inocuidad en sus productos.
3. Una forma de evitar la contaminación en jarabes es además de agregar preservantes mantener rigurosa y estrictas normas de higiene en el proceso de manufactura.
4. El agua es la materia prima más usada en la fabricación de productos farmacéuticos no estériles, se utiliza en su formulación, para lavar el equipo, constituyéndose en una fuente de contaminación para productos acuosos, si su calidad microbiológica no se controla es un reservorio de microorganismos patógenos. (4)

## 12. REFERENCIAS

1. Osol y Hoover, Reminton's Pharmaceutico Sciences XVI ed. Mack Publishin Co. 1980.
2. Helman, J. Farmacotecnia Teórica y Práctica, México, 1981, CECSA, Vol. VI y VII pag. 1813 -1816, 2222.
3. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, México. 1988 5ta ed. Secretaria de Salud Comisión permanente de la Farmaacopea de los Estados Unidos Mexicana.
4. Temas Selectos de Microbiología Farmacéutica. Asociación Farmacéutica Politécnica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, México 1981, Instituto Politécnico Nacional.
5. Serrano Oyarbide, M.L, Determinación de Cobre, Hierro y Plomo en azúcar. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Tesis de graduación Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia 1983, 53p.
6. Vidaurre, K.K, Estudio de Estabilidad de los Productos Manufacturados en LAPROMED. Guatemala. Informe final de EPS. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala. 1989.
7. U.S.Pharmacopea - National Formulary XXII. USA 19 Mack Publishing.

B. Comisión Guatemalteca de normas (COGUANOR).

Ministerio de Economía. Catálogo 1984. Guatemala.

38p.

# ANEXOS

## 13. ANEXOS

### 13.1 Generalidades:

En los productos farmacéuticos en los cuales no se les exige la esterilidad, representan en muchas ocasiones un medio apropiado para el desarrollo de una gran variedad de microorganismos cuya presencia en número elevado puede disminuir la calidad de los productos farmacéuticos en diferentes formas, por ejemplo ocasionar descomposiciones, cambio de sabor, decoloraciones, olores, producción de toxinas, etc.

Aunque la industria farmacéutica reconoce la necesidad de un control microbiológico para los productos no estériles que son susceptibles a contaminación microbiana, es innecesario e impráctico tratar de que todos los productos estén libres de microorganismos.

Para protección del consumidor y del fabricante es importante que se establezcan medidas apropiadas para asegurar la calidad microbiológica de los productos.

Un programa de control microbiológico para productos no estériles proporcionan datos importantes para la detección e identificación de fuentes de contaminación potenciales y actuales las cuales se analizan para determinar su contribución en la calidad microbiológica de un producto, el sistema preservativo y la sanitización del equipo se consideran factores importantes de alto riesgo,

empleados en la contaminación de productos farmacéuticos no estériles. La atención apropiada y el entendimiento de su papel, minimiza el número y tipo de microorganismos que pueden entrar en contacto con el producto.

Las fuentes ambientales como pisos, paredes y otras superficies que no interactúan con el producto, así como el aire pueden ser reservorios de microorganismos, sin embargo el riesgo de contaminación de estas fuentes es pequeño en un ambiente adecuadamente controlado.

Si se han establecido la necesidad del control microbiológico de un procedimiento particular, materia prima o equipo, es necesario establecer niveles normales, niveles de alerta y niveles de acción. Un nivel normal es el que se obtiene repetitivamente bajo condiciones controladas. Un nivel de alerta es un valor que muestra una tendencia fuera de las condiciones normales, indica que los recuentos microbianos son mayores que los esperados y atrae la atención del fabricante.

Los niveles de alerta y de acción se establecen como resultado de procesos de validación o bien de datos anteriores suficientes que nos permitan determinarlos.

El agua es probablemente la materia prima más importante usada en la fabricación de productos farmacéuticos no estériles, se utiliza no solamente en su formulación, sino también para lavar y enjuagar al equipo,

constituyéndose en ocasiones en una fuente de contaminación primaria para productos farmacéuticos acuosos. Si el equipo y otros componentes son lavados, el agua puede servir como fuente de contaminación si su calidad microbiológica no se controla, así mismo el agua, usada para formular un producto puede servir como reservorio de microorganismos patógenos.

Los microorganismos pueden desarrollarse abundantemente, cuando el agua no se almacena a temperaturas elevadas o cuando los tanques de almacenamiento no son sanitizados rutinariamente.

Control de la sanitización, un agente sanitizante puede perder su capacidad de acción en las condiciones de uso debido a: procedimiento, tiempo de contacto, dureza del agua, tipo de superficies, forma de uso, tratamientos químicos complementarios.

Si se realiza un control microbiológico después de las operaciones de sanitización a diferentes intervalos entre dos procedimientos de sanitización se obtiene datos que manifiestan su efectividad, el control microbiológico no sólo debe enumerar los contaminantes, sino también identificarlos para revelar la presencia de microorganismos resistentes al agente sanitizante. (4)

#### Características de los Jarabes:

Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de sacarosa (85%p/v) con una densidad de 1.32 a 15°C y una viscosidad próxima a 100 cps. Esta solubilidad es una consecuencia del alto grado de hidratación que sufre la sacarosa en solución acuosa por formación de puentes de hidrógeno con el agua, la cual hace difícil disolver otras drogas hidrosolubles directamente en los jarabes. (2)

La sacarosa empleada en la preparación de jarabes son cristales incoloros o blancos, masas o bloques cristalinos, debe ser inodora, tener sabor dulce y estabilidad en el aire. Además debe estar seca pues la conservación de los jarabes depende mucho de la debida proporción de sacarosa y agua, si es insuficiente la cantidad de azúcar fermenta el jarabe, y si es excesiva, aun cuando el azúcar permanezca en solución, cristaliza al enfriarse. (1)

#### Características y descripción de microorganismos:

Al evaluar las cuentas microbianas, la presencia de microorganismos indican:

1. Microorganismos mesofílicos aerobios: presencia de gérmenes, condiciones higiénicas, predicción en la vida del fármaco.
2. Microorganismos coliformes: Este grupo se identifica como bacilos gram negativos, no esporulados aerobios, o

facultativamente anaerobios, fermentando la lactosa, con producción de gas a una temperatura de 35°C, durante 48 horas, su presencia manifiesta: contaminación del producto antes de envasar y después que ha sido procesado, malas prácticas higiénicas en el proceso, equipo mal saneado, revela la eficacia del proceso sanitizante en tratamiento del agua, posible presencia de enterobacterias.

3. Hongos filamentosos y levaduriformes: deficiencia higiénica en equipo, utensilios, envases y ambiente. (4)

Los bacilos entéricos que se incluyen en el grupo coliforme son: E. coli, klebsiella, enterobacter. Mientras se encuentran en el conducto intestinal, estos microorganismos no dan generalmente lugar a ningún tipo de procesos patológicos. E. coli constituye un componente normal en el intestino.

E. coli, es la especie predominante en el intestino grueso; por ello se denomina también colibacilos. Su presencia en el agua indica generalmente la existencia de una contaminación fecal, por lo que las pruebas encaminadas a detectar su presencia son ampliamente utilizados en los laboratorios.

Al crecer en el caldo la E. coli da lugar a una turbidez uniforme. La mayoría de estas cepas lisas forman colonias incoloras, convexas y brillantes, estos microorganismos fermentan la lactosa, y en agar eosina -

azul de metileno y agar endo presentan reflejos metálicos característicos.

El género Salmonella comprende una gran variedad de especies patógenas para el hombre. No fermentan la lactosa ni la sacarosa, y en pocas excepciones, produce abundante  $H_2S$ , en general son móviles y descarboxilan la lisina y la ornitina.

Los estudios realizados con voluntarios humanos demuestran que, para la producción de la enfermedad es necesario ingerir de  $10^8$  a  $10^7$  bacilos.

13.2 CARACTERISTICAS DE MICROORGANISMOS

TABLA No. 1 CARACTERISTICAS DE Staphylococcus aureus.

( 7 )

Medio de cultivo	Característica morfológicas	Tinción de Gram
Agar Vogel - Johnson	Colonias negras rodeadas de una zona amarilla	Cocos positivos (en racimo)
Agar de sal manitol	Colonias amarillas rodeadas de una zona amarilla	Cocos positivos (en racimos)
Agar Baird - Parker	Colonias negras lustrosas rodeadas de zonas claras de 2-5 mm de diámetro	Cocos positivos (en racimo)

TABLA No. 2 CARACTERISTICAS DE Pseudomonas aeruginosa.

( 7 )

Medio de cultivo	Morfología Colonial	Tinción de Gram	Prueba de Oxidasa
Agar Cetrimida	Colonias verde azulosas, con luz U.V. se observan de color verdoso.	Bacilos negativos	Positiva
Agar Pseudomonas para obtención de fluoresceína	Colonias incoloras o amarillentas, con luz U.V. se observan de color amarillento.	Bacilos negativos	Positiva
Agar Pseudomonas para detección de fluoresceína	Colonias verde - azulosas. Con luz U.V. se observan de clor azul.	Bacilos Negativos	Positiva

TABLA No. 3 CARACTERISTICAS COLONIALES Y BIOQUIMICAS DE

Salmonella sp. ( 7 )

Medio de cultivo	Características Morfológicas	Tinción de Gram
Agar verde brillante	Colonias pequeñas transparentes	Bacilos negativos
Agar xilosa-lisina desoxicolato	Colonias rojas con o sin centros negros.	Bacilos negativos
Agar sulfito de bismuto	Colonias negras o verdes.	Bacilos negativos
Agar fierro triple azúcar	Superficie alcalina (roja) picadura ácida (amarilla), con o sin producción de ácido sulfúrico (negro).	Bacilos negativos

TABLA No. 4 CARACTERISTICAS COLONIALES Y BIOQUIMICAS  
 DE Escherichia coli. ( 7 )

Medio de cultivo	Morfología Colonial	Tinción de Gram
Agar Mc Conkey	Colonias grandes rojas que pueden estar rodeadas de una zona de precipitación de bilis.	Bacilo negativos
Agar Levine-eosina azul de metileno	Colonias pequeñas azul-negro en la parte central con brillo metálico verdoso a la luz reflejada	Bacilos negativos

CUADRO No. 1

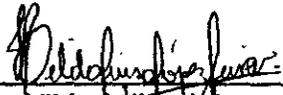
LIMITES MICROBIANOS EN PRODUCTOS FARMACEUTICOS ( 8 )

CATEGORIA	FORMA FARMACEUTICA	LIMITES MICROBIANOS
1	Inyectables	Esterilidad
2	Preparaciones oftálmicas	Esterilidad
2a	Preparaciones para aplicación tópica especiales y en cavidades corporales normalmente libre de gérmenes. Preparaciones orales que contienen antibióticos.	Ausencia de microorganismos viables en 1 gr. o ml.

CONT. LIMITES MICROBIANOS EN PRODUCTOS FARMACEUTICOS ( 8)

CATEGORIA	FORMA FARMACEUTICA	LIMITES MICROBIANOS
3	Preparaciones tópicas de alto riesgo de contaminación.	no más de 10 microorganismos viables en 1 gr. o ml. No deben estar presentes enterobacterias, <u>S. aureus</u> y <u>P. aeruginosa</u> .
4	Preparaciones para uso oral y otras preparaciones que no contienen antibióticos	Bacterias, no más de 10 UFC/gr; hongos y levaduras no más de 10 microorganismos en 1 gr o ml. Ausente de patógenos.

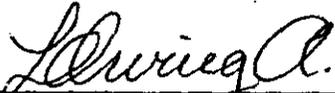
Norma COGUANOR NGO 6044



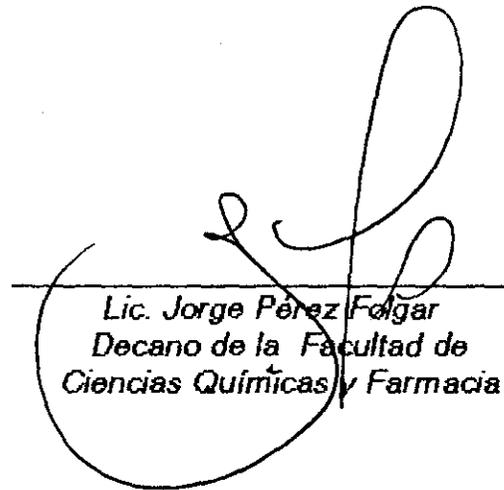
Hilda Luisa López Leiva  
Autora



Lic. Ezequiel Rolando López García  
Asesor



Licda. Lilian Irving  
Directora de la Escuela de  
Química Farmacéutica



Lic. Jorge Pérez Folgar  
Decano de la Facultad de  
Ciencias Químicas y Farmacia

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
Biblioteca Central