

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

**EVALUACION DE LA CALIDAD  
MICROBIOLOGICA DE LAS SUSPENSIONES  
ANTIACIDAS MANUFACTURADAS POR LA  
INDUSTRIA FARMACEUTICA GUATEMALTECA**



PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
Biblioteca Central

INFORME DE TESIS  
PRESENTADO POR

**VILMA CRISTINA DE LEON SANCHEZ**

PARA OPTAR EL TITULO DE:

**QUIMICA FARMACEUTICA**

GUATEMALA, OCTUBRE DE 1995.

D.L.  
06  
† (702)0

**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. ANA MARIA RODAS CARDONA
VOCAL V	BR. HAYRO OSWALDO GARGIA GARCIA

## ACTO Y TESIS QUE DEDICO

A DIOS  
Y A LA VIRGEN MARIA

QUIENES SIEMPRE ILUMINAN  
Y GUIAN CADA MOMENTO DE MI VIDA

A MIS PADRES

NICOLAS DE LEON VILLAGRAN  
CRISTINA SANCHEZ DE DE LEON  
POR QUIENES HOY LOGRO ESTA META  
Y QUE ESTA SEA UNA MINIMA  
RECOMPENSA A SUS ESFUERZOS

A MIS HERMANOS

GUSTAVO ADOLFO Y MAYRA IZABEL  
CON MUCHO CARIÑO POR SU  
COMPRESION Y APOYO

A MIS AMIGOS

ESPECIALMENTE A ALMA BELTETON,  
YESSICA RIVERA Y MARIELLA MONTES  
POR SU APOYO MORAL Y AMISTAD  
BRINDADA EN TODO MOMENTO

A MIS COMPAÑEROS

CON TODO EL RESPETO

## AGRADECIMIENTOS

A LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, ESPECIALMENTE A LA FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA QUE ME ALBERGO DURANTE EL TRANCURSO DE MI CARRERA.

AL DEPARTAMENTO DE ANALISIS APLICADO Y DE MICROBIOLOGIA POR SU COLABORACION EN ESTA INVESTIGACION.

AL LICENCIADO ELFEGO ROLANDO LOPEZ GARCIA, POR SU ASESORIA Y APOYO BRINDADO PARA LA REALIZACION DE ESTE ESTUDIO.

A LA FAMILIA BELTETON CASTRO POR SU CARIÑO Y APOYO MORAL BRINDADO EN TODO MOMENTO.

# INDICE

	<b>Pág.</b>
RESUMEN .....	1
INTRODUCCION .....	2
ANTECEDENTES .....	3
JUSTIFICACIONES .....	8
OBJETIVOS .....	9
HIPOTESIS .....	10
MATERIALES Y METODOS .....	11
RESULTADOS .....	21
DISCUSION DE RESULTADOS .....	22
CONCLUSIONES .....	24
RECOMENDACIONES .....	25
REFERENCIAS .....	26
ANEXOS .....	32

## 1. RESUMEN:

El presente estudio se realizó con el propósito de evaluar la calidad microbiológica de las suspensiones antiácidas manufacturadas por la industria farmacéutica guatemalteca.

Las muestras estudiadas en la presente investigación fueron seleccionadas por conveniencia, el análisis se efectuó en triplicado; se seleccionaron 12 marcas de suspensiones antiácidas que se manufacturan y comercializan en Guatemala, analizándose por triplicado cada marca, para hacer un total de 36 muestras (100%), las cuales fueron sometidas a un conteo inicial de microorganismos, por el método de Conteo Aeróbico en Placa. De esta manera se encontró que en 30 muestras (83.33%) el recuento aeróbico fue menor de 10 UFC/ml, las muestras restantes presentaron un valor mayor de 10 UFC/ml. En cuanto a la prueba para hongos y levaduras se determinó que el 100% las muestras presentaron valores menores de 10 UFC/ml.

Se detectó la presencia de Staphylococcus aureus, Pseudomona aeruginosa y Escherichia coli, que según la USP XXII no deben estar presentes.

Se recomienda a las industrias que fabrican este tipo de productos que mantengan un estricto control en cada una de las etapas de producción, ya que de esta forma se puede detectar a tiempo las posibles causas y el tipo de contaminación microbiana, que pueden influir en la calidad de los medicamentos.

## 2. INTRODUCCION

En Guatemala, las autoridades de salud han implantado normas de control de calidad a los fabricantes de medicamentos, como consecuencia el sistema de inspección y vigilancia gubernamental existe, pero se observa la necesidad de que sean validadas constantemente, para que de esta manera los productos farmacéuticos aseguren niveles confiables de calidad microbiológica. De esta forma las industrias farmacéuticas deben cumplir con normas de Buenas Prácticas de Manufactura, que aseguren la calidad y eficacia de los medicamentos que se fabrican y consumen en el país.

En las suspensiones antiácidas regularmente se encuentran involucrados en su formulación líquidos, materiales poliméricos, tensioactivos, arcillas y otros, que pueden constituirse en un medio adecuado para la proliferación bacteriana.

El problema de estabilidad de los medicamentos está en estrecha relación con las características físicas y químicas del mismo, y de contaminación microbiana, por lo que el producto debe cumplir con especificaciones de calidad, para que durante su almacenamiento y uso en el período determinado sea seguro y efectivo.

El análisis microbiológico efectuado a productos farmacéuticos es de importancia en la industria farmacéutica con el fin de evaluar y verificar si cumplen con las especificaciones establecidas y en base a los resultados obtenidos, autorizar o no su distribución.

En el presente trabajo se evaluó la calidad microbiológica de las suspensiones antiácidas, de acuerdo a los límites microbianos enmarcados y exigidos por las Farmacopea de los Estados Unidos (USP XXII).

### 3. ANTECEDENTES

En Guatemala, son pocos los estudios que se han efectuado relacionados con el control microbiológico de productos farmacéuticos, para evaluar calidad y proporcionar medicamentos confiables al consumidor.

Al respecto, se incluyen algunos trabajos realizados en la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Velásquez, determinó que el 17.39% de muestras representativas de antiácidos poseen un sistema de preservantes inadecuados para inhibir el desarrollo de **Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027 (1)**.

Aguirre, determinó que el 21.75% de muestras analizadas de soluciones oftálmicas, en función de pH, isotonía y esterilidad, no cumplen con las Buenas Práctica de Manufactura, necesarias para garantizar la calidad de los productos farmacéuticos y por lo tanto se encuentran fuera del requerimiento de esterilidad exigido por la USP XXI (2).

Yat, determinó que solo el 8% de las soluciones parenterales de gran volumen, manufacturadas por dos industrias farmacéuticas nacionales, en estudio, cumplen con las especificaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XXII) para esterilidad, pH e isotonía. Encontró crecimiento microbiano de **Staphylococcus aureus** en 3 muestras de estas soluciones (3).

Antillón, determinó que en los productos líquidos vía oral (jarabe vitaminado y jarabe contra la tos) analizados de la industria farmacéutica guatemalteca, se

encontraron altos conteos totales de ***Staphylococcus aureus***, ***Pseudomona sp.***, ***Proteus sp.***, ***Bacillus sp.***; el 83.3% de soluciones masivas analizadas presentaron contaminación pirogénica, el 100% contaminación bacteriana con detección de ***Acitenobacter Flavobacterium sp.***, ***Aspergillus sp.***, ***Calceaceticus var. anitratus*** y determinó que las condiciones de manufactura evaluadas no corresponden a las normas reconocidas como Buenas Prácticas de Manufactura; los mecanismos de control que pueden llevarse a cabo en los laboratorios de referencia, incluye la autoinspección, análisis de laboratorio, controles o indicadores microbiológicos de la efectividad del proceso, tal como validación de autoclaves, control ambiental de áreas (4).

Calderón, define, describe, clasifica y resalta la importancia del sistema de preservantes antimicrobianos. Menciona la importancia de que la industria cosmética y farmacéutica cuente con un control bacteriológico de sus productos (7).

En relación a estudios microbiológicos sobre cosméticos, que se han efectuado se tienen los siguientes:

Oliva, describió y resaltó la importancia del problema de la preservación de un champú, realizó una evaluación de la calidad de elaboración de los champús en Guatemala y recomienda que los productos cosméticos deben ser controlados por las instituciones sanitarias, puesto que son ampliamente usados y pueden interferir en la salud del consumidor (8).

Sánchez, realizó un análisis microbiológico para lo cual utilizó los procedimientos requeridos por la FDA y CTFA en 460 cosméticos manufacturados por laboratorios nacionales y extranjeros, en los cuales incluye cremas, champús, pastas de dientes, sombras de ojos, crayones de labios, aceites y talcos para bebé, de estos el

24% presentaron contaminación microbiana con Aspergillus sp., Alcaligenes dentrificans, Staphylococcus epidermidis, S. aureus, E. coli, P. aeruginosa, Enterobacter sp. y Klebsiella pneumoniae (9).

Alas, evaluó que en el 70% de los champus analizados que se fabrican en Guatemala contienen un preservante que actúa eficazmente frente a los microorganismos de referencia: Staphylococcus aureus, E. coli, Pseudomona aeruginosa, Aspergillus niger y Candida albicans. Pero en el 30% de champús determinó que el sistema de preservantes no actuó eficazmente frente a dichos microorganismos usados de referencia. Indicó la importancia del control de calidad microbiológico en cosméticos y que la ineffectividad de los sistemas de preservantes antimicrobianos en dichos productos es un factor que puede dar lugar a que existan productos contaminados que interfieren en la salud del usuario (10).

Cordón, evaluó en 30 muestras representativas de champú de bebé fabricados en Guatemala, que el 20% presentaron conteos tanto de bacterias como de hongos y levaduras superiores a los límites de 500 UFC/g establecidos por la FDA y CTFA para productos de bebé, por lo tanto no cumplen con dichas especificaciones. Recomendó realizar estudios similares a este en otros cosméticos y que se establezcan controles oficiales a los laboratorios fabricantes y que se efectúen inspecciones del producto en el mercado (11).

Muñoz, determinó que el 70% de las lociones para manos elaboradas en Guatemala cumplen con los requisitos microbiológicos establecidos por la FDA, debido a que los sistemas de preservantes actuaron eficazmente frente a los cinco microorganismos de referencia emarcados por la USP (12).

Higueros, determinó que el 61.11% de los laboratorios fabricantes de jabones líquidos de tocador, no cumplen con las Buenas Prácticas de Manufactura y los requisitos de la CTFA en cuanto al conteo microbiano permitido y el 38.88% de los laboratorios, incluyen en las fórmulas de sus productos sistemas de preservantes antimicrobianos eficaces (13).

Pérez, hace referencia que a la fecha, la institución nacional oficial dedicada al control de calidad de cualquier tipo de producto farmacéutico, más con fines de registro es el Laboratorio Unificado de Control de Alimentos y Medicamentos (LUCAM), pero su organización no cuenta con la agilidad necesaria, ni con el suficiente recurso humano para poder analizar en un término prudencial las muestras que se le pide examinar. Para auxiliar en su labor a LUCAM, la división de Registro y Control de Medicamentos y Alimentos, de la Dirección General de Servicios de Salud, optó por permitir dichos análisis a laboratorios de referencia como son 4 particulares y si se le solicita también el Instituto de Investigación y Tecnología Industrial (ICAITTI), aunque éste último dedica más su labor al control de calidad de otro tipo de productos. De cualquier forma, si una empresa fabricante de productos medicinales no cuenta con un departamento de control de calidad propio está obligada a llevarlo externamente (5).

En un estudio bacteriológico, realizado en Chile y dirigido a establecer la contaminación aeróbica en medicamentos, se analizaron 445 muestras provenientes de 37 productores. Los resultados demostraron contaminación bacteriana en el 19.3% de las muestras, del total de muestras contaminadas, 33 muestras eran inyectables, ungüentos y colirios. Una observación importante la constituyó el hecho de que aunque

el grado de contaminación fue elevado, solamente una baja proporción la causaban organismos de patogenicidad primaria (14).

#### **4. JUSTIFICACIONES**

El control microbiológico de los medicamentos es necesario, dado que productos contaminados son un riesgo potencial para la salud del paciente. El daño que se produzca después de ingerir productos contaminados, dependerá del tipo de microorganismo presente, de la carga microbiana, del grado de nutrición y estado inmunológico del individuo. En Guatemala existen muchas formulaciones que se consideran productos de venta libre, tal es el caso de las suspensiones antiácidas de dosis múltiple; este tipo de medicamentos contiene materias primas que pueden constituirse en un medio adecuado para la proliferación bacteriana; debido a todos estos factores surge la necesidad de evaluar la calidad microbiológica del producto.

## 5. OBJETIVOS

- 1) Evaluar la calidad microbiológica de las suspensiones antiácidas que produce la industria farmacéutica guatemalteca.
  
- 2) Determinar si las variables de calidad microbiológica de estos productos se encuentran dentro de los límites establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XXII).

## 6. HIPOTESIS

Las suspensiones antiácidas producidas por la industria farmacéutica guatemalteca, cumplen con los requerimientos de calidad microbiológica establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XII), para productos farmacéuticos no estériles.

## **7. MATERIALES Y METODOS**

### **7.1 UNIVERSO DE TRABAJO**

El universo de trabajo lo integraron, 3 muestras de diferente lote de cada uno de los 12 laboratorios nacionales que manufacturan y distribuyen suspensiones antiácidas, en la ciudad de Guatemala.

### **7.2 MEDIOS**

#### **7.2.1 RECURSOS HUMANOS**

7.2.1.1 Autora: Vilma Cristina De León S.

7.2.1.2 Asesor: Lic. Elfego Rolando López

7.2.1.3 Colaborador: Lic. Jorge Mario Guerra, Químico  
Biologo

#### **7.2.2 RECURSOS INSTITUCIONALES**

Departamento de Análisis Aplicado, de la Escuela de Química Farmacéutica; Departamento de Microbiología de la Escuela de Química Biológica. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala.

### 7.2.3 RECURSOS MATERIALES

#### 7.2.3.1 MEDIOS DE CULTIVO

- agar dextrosa sabouraud
- agar Mc Conkey
- agar manitol sal
- agar plate count
- agar cctrimida
- agua peptonada
- caldo lactosado
- caldo tripticasa soya
- TSI (triple azúcar-hierro)
- LIA (lisina-hierro-arginina)
- MIO (movilidad, indol, ornitina)
- citrato
- urea

**7.2.3.3 MATERIALES**

- asas de nicromo
- cajas de petri
- pipetas serológicas
- probetas graduadas
- erlenmeyers
- perlas de vidrio
- recipientes de vidrio con tapón de rosca
- piseta
- varillas de vidrio

**7.2.3.3 EQUIPO**

- autoclave
- contador de colonias
- incubadora
- refrigeradora
- estufa
- baño maría
- mechero bunsen

**7.2.3.4 MUESTRAS**

- suspensiones antiácidas

### 7.3 PROCEDIMIENTO

Análisis efectuados: presencia del número de microorganismos aerobios viables, levaduras, hongos e identificación de microorganismos objetables.

#### 7.3.1 PREPARACION DE LA MUESTRA

Las alícuotas de las muestras utilizadas para cada determinación, deben ser de 10 ml o 10 g. Preparar la muestra por un método adecuado para que no se altere el número de microorganismos presentes en ellas.

Si la suspensión se disuelve rápido y completamente, utilizar como diluyente 90 ml de solución reguladora de fosfatos a 37°C o agua peptonada, agregar conjuntamente 1 ml de agente surfactante (tween 20 al 0.1%) y de perlas de cristal. Para dispersar agitar vigorosamente. Proceder como se indica en los incisos 7.3.2 – 7.3.3.4.

Los resultados de la prueba de límite microbiano serán útiles siempre y cuando haya evidencia de que las muestras ensayadas no inhiben el crecimiento de los microorganismos presentes y por esto se realiza la prueba preliminar, que consiste en adicionar a la muestra 1 ml de una dilución 1:100 o mayor de una suspensión de microorganismos en solución salina obtenida a partir de un cultivo de 24 horas en los medios de caldo tripticasa soya o caldo lactosado. Para cada producto utilizar el ó los microorganismos que se indiquen en la monografía específica. Proceder como se indica en (7.3.2), si se observa crecimiento del microorganismo de prueba especificados, realizar las pruebas definitivas como se indica en 7.3.3.1 – 7.3.3.4. Si no se observa

crecimiento, se requiere de una modificación en la preparación de la muestra, que puede ser:

- 7.3.1.1 Hacer diluciones del producto: 1:10, 1:100 y si es necesario realizar una dilución 1:100.
- 7.3.1.2 Adicionar sustancias que neutralizan el efecto inhibitorio de la muestra, como son: una solución al 4% (40 ml) de polisorbato 20 y una solución al 0.5% (5 g) de lecitina de soya.
- 7.3.1.3 Combinar los 2 métodos anteriores.

Si después de modificar el procedimiento de preparación de la muestra no se observa desarrollo de microorganismos, puede concluirse que el producto no se contamina con los microorganismos de prueba y debe realizar pruebas de límite microbiano.

### **7.3.2 CONTEO TOTAL EN PLACA**

Cuenta total de microorganismos mesofílicos aerobios.

**CONTEO EN PLACA:** si se espera que el producto esté altamente contaminado, diluirlo para que 1 ml tenga entre 30 y 300 UFC/mL (Unidades Formadoras de Colonias). Sembrar 1 ml del producto diluido, en 2 cajas de petri estériles, adicionar de 15 – 20 ml de medio agar tripticosa soya, previamente fundido y enfriado a 45°C. Mezclar con movimientos rotatorios y dejar solidificar a temperatura ambiente incubar durante 48 a 72 horas, contar el número de UFC que desarrolle en cada caja, hacer un

promedio de estos resultados y reportar el número de UFC/ml o g de muestra; si no se observa crecimiento, reportar menos de 10 UFC/ml o g de muestra. El testigo de esta prueba consiste en colocar 1 ml de diluyente en lugar de la muestra, proceder como se indica en el párrafo anterior. Si en estas cajas se observa desarrollo, la prueba debe repetirse con utilizar un nuevo diluyente.

### **7.3.3 IDENTIFICACION DE MICROORGANISMOS OBJETABLES**

#### **7.3.3.1 IDENTIFICACION DE Staphylococcus aureus**

Colocar 10 ml o g de la muestra en 90 ml de medio caldo tripticasa soya, mezclar con agitador de vidrio por 1-2 minutos e incubar a 35-37°C por 24 horas. Tomar un inóculo de cultivo anterior y aislar por estría cruzada en algunos de los siguientes medios: agar Vogel-Johnson, agar Baird-Parker o manitol sal para la identificación de Staphylococcus aureus, incubar a 37°C por 24 horas y observar las morfologías coloniales del desarrollo obtenido y compararlas con las descritas en las tablas 1 y 2 de anexos. Sí la morfología colonial no corresponde a la descrita, se concluye que la muestra está libre de Pseudomona aeruginosa.

#### **7.3.3.2 IDENTIFICACION DE Pseudomona aeruginosa**

Colocar 10 ml o g de la muestra en 90 ml de medio

caldo tripticasa soya, mezclar con agitador de vidrio por 1-2 minutos e incubar a 35 a 37°C por 24 horas. Tomar un inóculo de cultivo anterior y aislar por estría cruzada en agar cetrimida.

Incubar a 37°C por 24 horas y observar las morfologías coloniales del desarrollo obtenido y compararlas con las descritas en la tabla 2 de anexos. En caso de que el medio agar cetrimida se encuentren colonias sospechosas de *P. aeruginosa*, sembrarlos en cada uno de los medios de agar Pseudomonas para detección de fluoresceína y agar Pseudomonas para detección de piocinas e incubar a  $35^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$  durante no menos de 3 días. Observar con luz ultravioleta las colonias desarrolladas y comparar la morfología colonial con la descrita en la tabla 2 de anexos.

Si la morfología colonial no corresponde a la descrita, se concluye que la muestra está libre de *Pseudomona aeruginosa*.

La presencia de *P. aeruginosa* puede confirmarse si es necesario con pruebas bioquímicas.

#### 7.3.3.3. IDENTIFICACION DE *Salmonella* sp.

A 10 ml o g de muestra en 90 ml de agua peptonada o caldo lactosado incubar a 37°C por 24 horas. Si se

observa crecimiento sembrar 1 ml de cultivo a los siguientes medios de enriquecimiento: 10 ml de medio de caldo selenito de F y 10 ml de tetrionato, mezclar e incubar a 37°C durante 24 horas.

#### Pruebas selectivas para **Salmonella sp.**

Si se presenta crecimiento en cualquiera de los medios de enriquecimiento, tomar una azada y aislar por estría cruzada en los siguientes medios: agar verde brillante, agar xilosa-lisina-desoxicolato y agar sulfito de bismuto. Observar las morfologías coloniales y microscópicas y compararlas con las descritas en la tabla 3 de anexos. Si son bacilos gram negativos, correspondiendo su morfología colonial a la de **Salmonella sp.**, sembrar por estría y picadura en el medio agar triple azúcar-hierro (TSI) e incubar a 37°C durante 24 horas, leer las características bioquímicas y compararlas con las descritas en la tabla 3 de anexos.

#### 7.3.3.4. IDENTIFICACION DE **Escherichia coli.**

A partir de caldo de agua peptonada inciso 7.3.1, incubar a 36°C por 24 horas. Si hay crecimiento presente sembrar por estriado en agar Mc Conkey y agar Levine-eosina azul de metileno e incubar a 37°C por 24 horas.

Picar las colonias sospechosas (lactosa +) y se realizan las pruebas bioquímicas correspondientes (ver anexos tabla 4).

#### **7.3.4 CONTEO DE HONGOS Y LEVADURAS**

De la dilución 1:10 se toma 1 ml y se agrega a una caja de petri estéril, adicionar 15 ml agar dextrosa sabouraud y 0.3 ml de ácido tartárico al 10% a temperatura de 45°C y dejar solidificar, incubar a 25-27°C durante 7-10 días. Si hay crecimiento se procede a la identificación y conteo ( 23, 26 y 28).

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

### **7.4 DISEÑO DE LA INVESTIGACION**

#### **7.4.1 MUESTREO**

De la información que fue proporcionada por el Departamento de Control de Medicamentos de la Dirección General de Servicios de Salud del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, se determinó que en Guatemala existen 12 laboratorios que manufacturan suspensiones antiácidas; se seleccionaron para el estudio los 12 laboratorios fabricantes de dichos productos, con la realización de un

muestreo por conveniencia, se efectuó el análisis por triplicado, con un total de 36 muestras, dichas muestras se obtuvieron de diferentes farmacias de la ciudad capital.

#### 7.4.2 ANALISIS DE RESULTADOS

Se utilizó presentación numérica y gráfica de los resultados según las especificaciones estipuladas por la USP XXII, donde el límite bacteriano debe ser no más de 10 UFC/ml o g, para hongos y levaduras y para microorganismos objetables como lo son **Staphylococcus aureus**, **Pseudomona aeruginosa**, **Salmonella sp.** y **Escherichia coli.**, este valor debe ser cero.

## 8. RESULTADOS:

Las 36 muestras analizadas de suspensiones antiácidas, se sometieron a un conteo tanto de bacterias como de hongos y levaduras, detectándose la presencia de *Pseudomona aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*.

De las muestras analizadas se encontró que el 16.67% sobrepasó los límites microbianos establecidos por la USP XXII (>10 UFC/g) (ver tabla de resultados). Los microorganismos objetables encontrados en las muestras contaminadas fueron *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Pseudomona aeruginosa*.

En el caso de recuento para hongos y levaduras, el total de muestras analizadas estuvieron entre los valores aceptables, es decir, < 10 UFC/g de muestra.

**TABLA 1**  
**RESULTADOS**  
**CONTEO AEROBICO EN PLACA DE LAS SUSPENSIONES ANTIACIDAS**

MARCA/ No. de muestra		Conteo Total (UFC/ml)		BACTERIAS IDENTIFICADAS			
		BACTERIAS	HONGOS Y LEVADURAS	A	B	C	D
A	1	< 10	< 10	-	-	-	-
	2	< 10	< 10	-	-	-	-
	3	< 10	< 10	-	-	-	-
B	4	< 10	< 10	-	-	-	-
	5	< 10	< 10	-	-	-	-
	6	< 10	< 10	-	-	-	-
C	7	< 10	< 10	-	-	-	-
	8	< 10	< 10	-	-	-	-
	9	< 10	< 10	-	-	-	-
D	10	30	< 10	+	-	-	-
	11	< 10	< 10	-	-	-	-
	12	< 10	< 10	-	-	-	-
E	13	< 10	< 10	-	-	-	-
	14	< 10	< 10	-	-	-	-
	15	< 10	< 10	-	-	-	-
F	16	< 10	< 10	-	-	-	-
	17	< 10	< 10	-	-	-	-
	18	< 10	< 10	-	-	-	-
G	19	200	< 10	+	-	-	-
	20	200	< 10	-	-	+	-
	21	< 10	< 10	-	-	-	-
H	22	10	< 10	-	-	+	-
	23	< 10	< 10	-	-	-	-
	24	< 10	< 10	-	-	-	-
I	25	30	< 10	-	-	+	-
	26	< 10	< 10	-	-	-	-
	27	< 10	< 10	-	-	-	-
J	28	< 10	< 10	-	-	-	-
	29	< 10	< 10	-	-	-	-
	30	4000	< 10	-	+	+	-
K	31	< 10	< 10	-	-	-	-
	32	< 10	< 10	-	-	-	-
	33	< 10	< 10	-	-	-	-
L	34	< 10	< 10	-	-	-	-
	35	< 10	< 10	-	-	-	-
	36	< 10	< 10	-	-	-	-

A = *Staphylococcus aureus*

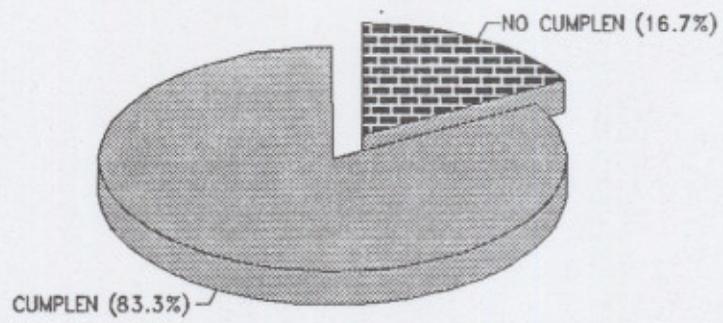
B = *Pseudomona sp.*

C = *Escherichia coli*

D = *Salmonella sp.*

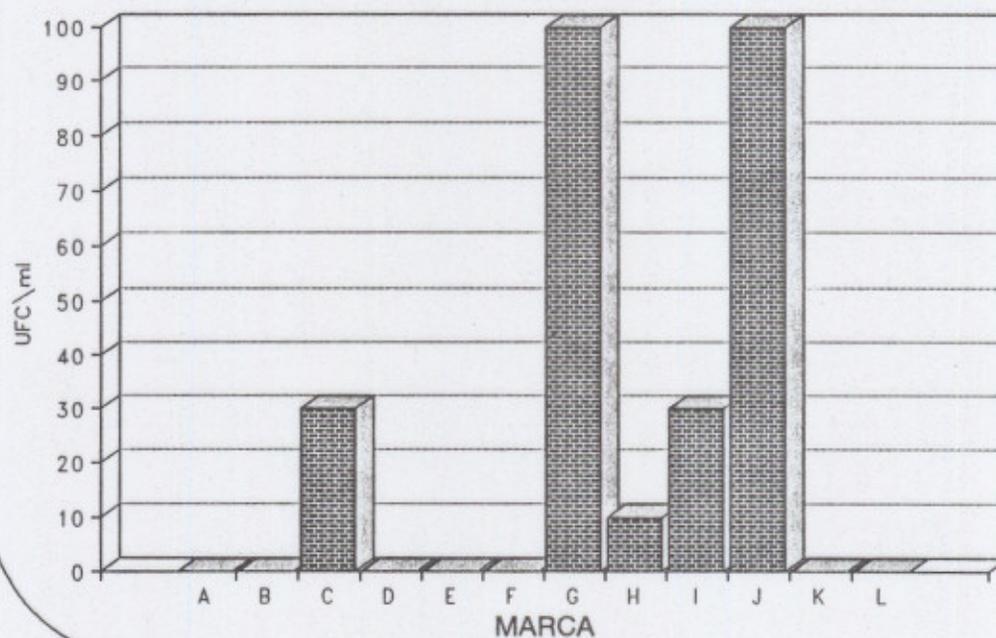
GRAFICA # 1

CONTEO AEROBICO EN PLACA DE 36 MUESTRAS  
DE SUSPENSIONES ANTIACIDAS



GRAFICA # 2

CONTEO AEROBICO EN PLACA EN 12 MARCAS  
DE SUSPENSIONES ANTIACIDAS



Nota: Las marcas G y J, se encuentran con un valor > de 100 UFC/ml  
(Ver cuadro de resultados).

## 9. DISCUSION DE RESULTADOS

La presencia de Staphylococcus aureus y Pseudomona aeruginosa, indica posibles afecciones en las vías respiratorias y en la piel del operario, además este tipo de contaminación puede deberse a la ineficacia de los métodos de limpieza y desinfección, tomando en cuenta que el segundo microorganismo crece en área de humedad elevada y se encuentra en todas las regiones del organismo.

La contaminación por E. coli, encontrada indica contaminación fecal posiblemente en el agua o manipulación por manos contaminadas durante el proceso de manufactura.

Tal como se muestra en la tabla de resultados, el alto índice de contaminación que se determinó por Recuento Aeróbico en Placa (RAP), denotan poco cuidado sanitario durante el proceso, pues aun cuando se utilicen preservantes microbianos la concentración en la cual estos pueden ser utilizados solo es suficiente para evitar la proliferación de una pequeña cantidad de microorganismos, sin embargo cuando esta cantidad aumenta, la efectividad del preservante disminuye.

Los productos que resultaron contaminados presentaron diferencias respecto a los no contaminados de la misma marca tales como alta viscosidad, sedimentación de materiales que debieran estar suspendidos y cambio de color, esto indica que los laboratorios no mantienen estándares de calidad entre cada lote.

Otros de los factores que pudieron contribuir en la contaminación de dichos productos son materias primas contaminadas; de igual manera el ambiente de trabajo

contaminado por malas condiciones de higiene del área respectiva, contaminación por residuos microbianos en el equipo de manufactura, en el material de empaque y menos probable contaminación introducida durante el almacenamiento y después de salir al mercado.

## 10. CONCLUSIONES:

- 1) De las suspensiones antiácidas sometidas a Conteo Aeróbico en Placa el 16.67% presentó conteos superiores a los permitidos por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XXII).
- 2) El 100% de las muestras a las cuales se les practicó el Conteo Aeróbico en Placa para hongos y levaduras cumplen con las normas de calidad de la USP XXII.
- 3) El tipo de contaminación encontrada de microorganismos objetables fue *Staphylococcus aureus*, *Pseudomona aeruginosa* y *Escherichia coli*.

## 11. RECOMENDACIONES:

- 11.1 Que las industrias manufactureras de productos farmacéuticos efectúen un estricto control de calidad microbiológico antes, durante todo el proceso de producción, hasta salir al mercado, con objeto de minimizar la contaminación microbiana de productos no estériles.
- 11.2 Que se establezcan procedimientos escritos, revisados y aprobados por los responsables de los departamentos involucrados y que éstos se cumplan estrictamente, ya que así se asegura el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, y se evita el riesgo potencial para la salud del paciente.
- 11.3 Dar a conocer los resultados de esta investigación a la División de Registro y Control de Medicamentos y Alimentos para que se exija el cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura en la Industria Farmacéutica y pueda garantizarse en mejor forma la calidad de los productos autorizados para su comercialización en Guatemala.

## 12. REFERENCIAS

1. Velasquez GC. Efectividad de preservantes antimicrobianos en suspensiones antiácidas locales o no sistémicas. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1991. 66p.
2. Aguirre IP. Evaluación de algunas características de calidad de soluciones oftálmicas en función de pH, isotonía, esterilidad. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1991 36p.
3. Yat AL. Evaluación de la calidad de parenterales tipo solución de gran volumen. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1993. 39p.
4. Antillón S. La importancia del control de calidad microbiológico en la industria farmacéutica guatemalteca.  
Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala,  
(Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1981. 106p.

5. Pérez LD. Control de calidad de materia prima para productos farmacéuticos distribuida en Guatemala bajo calidad USP. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1991. 90p.
6. Molina BF. Evaluación de propiedades físicas en suspensiones antidiarréicas durante su almacenamiento y expendio en la ciudad de Guatemala. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1989. 56p.
7. Calderón ET. Bacteriostáticos: Importancia en la industria farmacéutica y cosmética. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1973. 29p.
8. Oliva VS. Evaluación de los champú que se comercian en Guatemala. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1965. 44p.
9. Sánchez MM. Microbiología en cosméticos. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1981. 45p.

10. Alas DL. Determinación de la eficacia de preservantes antimicrobianos en Champú. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1990. 60p.
11. Cordón RML. Evaluación de la efectividad de preservantes químicos antimicrobianos en champú de bebé fabricados en Guatemala. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1990. 45p.
12. Muñoz JJ. Evaluación de la eficacia de preservantes Químicos utilizados en lociones para manos elaboradas en Guatemala. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1990. 52p.
13. Higueros HI. Evaluación de la eficacia de preservantes antimicrobianos en jabones líquidos de tocador elaborados en Guatemala. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1992. 47p.
14. Hurtado E. et al. Contaminación microbiológica de medicamentos. Revista Médica de Chile. 1974. (p.102, 507).

15. Helman, José. Farmacotecnia Teórica y Práctica. México: Continental CECSA. Vol. II, 1981. (pp. 500-510).
16. Hoover, John E. Dispensing of Medication. 8a. Ed. Mack Publishing. Co. 1976. (pp 201-208).
17. Lachman, Leon et. al. The Theory Practice of Industrial Pharmacy. 2a. Ed. Lea & Febiger. 1976. (pp 162-182).
18. Osol & Hover. Remington's Pharmaceutical Sciences. XVI ed. M a c k Publishing Co. 1980. (pp.310-360).
19. Litter, Manuel. Farmacología Experimental y Clínica. 7a. Ed. Argentina: El Atenco, 1988. (pp 860-870).
20. Goodman G. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 7a. Ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 1986. 1725p. (pp.934-945).
21. Russel AD, Hugo WB. Pharmaceutical Microbiology. London: Blackwell Scientific Publications, 1977. XI + 352p. (pp. 253-63, 267-269).
22. Comité de Productos Farmacéuticos, Giuliani. Antacid Compounds. Federal Republic of Germany. Giuliani Chemie GmbH, GBPC, 1981. 39p. (pp.22-26).

23. The United States Pharmacopeia. XXII ed. United States: Mack, 1984. 1983p (pp. 1479-1483p).
24. Yablonski JI. Microbiological Aspect of Sanitary Cosmetics Manufacturing Cosmetics and Toiletries. United States, 93:37. 1978.
25. CTFA. Microbiology Commitce. Microbiological limites Guidelintes for Cosmetics an Toiletries. Washington D.C. 1973. 185p(120-125).
26. Comisión Guatemalteca de Normas (COGUANOR). Ministerio de Economía. Catálogo 1984. Guatemala. 38 p. (p. 1-4 CCT6).
27. Departamento de Análisis Aplicado. Algunos resúmenes del curso de Análisis de Medicamentos I y II. Guatemala. Universidad de San Carlos de Guatemala. Doc. Tec. 1992.
28. Departamento de Microbiología. Manual de Prácticas de Laboratorio y algunos resúmenes del curso de Control de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos. Guatemala Universidad de San Carlos de Guatemala. Doc. Tec. 1992 80 p. (pp. 50-59, 70-78).

29. Hoeprich PD. Infectious Diseases. Third Ed. Harper & Row. Publishers. 1983. (pp. 635-642).
30. Michael J. Pelczar A. Microbiología. Hontañón L., trad. España: Mc Graww-Hill, 1981. 664p.
31. Koneman EW. Diagnostic Microbiology. 3ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1988. 840p.(p. 66, 578, 579).
32. Zinsser H. Microbiology. 18a. Ed. Editorial Médica Panamericana. 1986. p1452. (p. 519-520, 697, 712-716, 697).
33. Connant FN. Microbiología. Cochero F., trad. México: Nueva Editorial Interamericana, 1972. XI+592p. (p.252-282).
34. XX Congreso Centroamericano y del Caribe de Ciencias Farmacéuticas. Guatemala. 1992.
35. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 5 Ed. México: Grupo Papelero Continental, 1988. 1576p. (p. 201-209).

### 13. ANEXOS

**TABLA No. 1**      **CARACTERISTICAS DE *Staphylococcus aureus*.**  
(23).

Medio de cultivo	Características 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 racimo)
Agar Baird-Parker	Colonias negras lustrosas rodeadas de zonas claras de 2-5mm de diámetro	Cocos positivos (en racimo)

TABLA No. 2 CARACTERISTICAS DE *Pseudomona aeruginosa*.

(23)

Medio de Cultivo	Morfología Colonial	Tinción de Gram	Prueba de Oxidasa
Agar cetrimida	Colonias verde azulosas, con luz UV se observan de color verdoso.	Bacilos negativos	Positiva
Agar Pseudomonas para obtención de fluorescencia.	Colonias incoloras o amarillentas, con luz UV se observan de color amarillento.	Bacilos negativos	Positiva
Agar Pseudomonas para detección de piocinas	Colonias verde-azulosas. Con luz UV se observan de color azul.	Bacilos negativos	Positiva

**TABLA No. 3 CARACTERISTICAS COLONIALES Y BIOQUIMICAS DE  
*Salmonella* sp.(23)**

<b>Medio de cultivo</b>	<b>Características morfológicas</b>	<b>Tinción de Gram</b>
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 hierro 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*. (23)**

<b>Medio de cultivo</b>	<b>Morfología Colonial</b>	<b>Tinción de Gram</b>
Agar Mc Conkey	Colonias grandes rojas que pueden estar rodeadas de una zona de precipitación de bilis.	Bacilos negativos
Agar levine-cosina 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 (26)**

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

## CONT. LIMITES MICROBIANOS EN PRODUCTOS FARMACEUTICOS (26)

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

Norma COGUANOR NGO 6044

CUADRO No. 2  
**LIMITES DADOS POR LA CTEA Y LA FDA (10)**

<b>PRODUCTOS</b>	<b>CRITERIOS ESPECIFICOS</b>
Productos para bebé	No más de 500 Moo/g ó ml
Productos utilizados alrededor de los ojos	No más de 500 Moo/g ó ml
Productos orales	No más de 1,000 Moo/g ó ml
Todos los productos restantes	No más de 1,000 Moo/g ó ml

Especificando que pasado estos límites ningún producto deberá tener un contenido microbiano reconocido como peligroso a los usuarios. Por supuesto, para todos los tipos de producto, la ausencia de microorganismos es imperativa, siendo estos:

Staphylococcus aureus

Escherichia coli

Pseudomona aeruginosa

Aspergillus niger

Enterobacter sp.

Klebsiella pneumoniae

## INFORMACION GENERAL

### SUSPENSIONES

Una suspensión es un sistema heterogéneo, compuesto de dos fases: un material sólido insoluble dispersado en un líquido semisólido, o en un gas. La primera llamada fase interna, dispersa o discontinua y la segunda, llamada fase externa, dispersante o continua (17).

La fase dispersante líquida puede ser oleosa o acuosa dependiendo del uso que se le desee dar al producto y de otros factores como la estabilidad del principio activo frente a este vehículo, etc. Las suspensiones forman una importante clase dentro de las formas farmacéuticas de dosificación. Pueden clasificarse en suspensiones estériles y no estériles. Si su administración es oral o tópica se clasifica como no estéril. Dependiendo de su consistencia, las suspensiones pueden clasificarse en semisólidas (supositorios, ungüentos, etc), fluídas ( de alta o baja concentración de sólidos) y gaseosas (acrosoles). Las suspensiones tienen las siguientes ventajas sobre las demás:

- a) Insolubilidad de la droga
  - b) Inestabilidad de la droga en solución
  - c) Prolongación del efecto de la acción del principio activo
  - d) Enmascaramiento del sabor desagradable de la droga
- (suspensiones orales) (15).

Varias clases oficiales de preparados caen bajo la definición de suspensión como algunas lociones, magmas, mixturas, mucílagos, geles y algunos aerosoles. Una suspensión ideal debe cumplir las siguientes propiedades:

1. Tener un tamaño de partícula uniforme (suspensión monodispersa).
2. No debe presentar interacciones entre partículas.
3. No debe sedimentar.
4. Además, el producto deberá ser fácil de verter, agradable al gusto y resistente al ataque microbiano (17, 18).

Aspectos que deben tomarse en cuenta al formular suspensiones:

1. Interacción entre partículas: la energía superficial se puede considerar como la energía libre asociada a la superficie de la interfase, o bien, como el trabajo necesario para modificar en 1cm la superficie de la interfase. Debe considerarse que las fuerzas que intervienen son las fuerzas repulsivas entre partículas, y esta tenderá a aumentar la estabilidad del sistema; mientras que toda fuerza atractiva tenderá a sumarse al efecto de la energía superficial y así reducir la estabilidad del sistema (15, 17).

Existen además, otros dos factores que inciden en la estabilidad de las suspensiones, debido a fuerzas ajenas a las partículas. Estos son el movimiento Browniano y el campo gravitatorio (16, 18).

Sí se considera el estado del sistema disperso durante y después de que la sedimentación ha ocurrido, podemos decir que una suspensión floculada es

aquella en que las partículas aparecen como flóculos o conglomerados suaves formados por una red laxa y porosa que cuando sedimenta, se observa dos fases (flóculo y sobrenadante). Este tipo de suspensiones se prefiere por su fácil redispersión (17).

En el sistema defloculado, las fuerzas de repulsión entre las partículas sobrepasan las fuerzas de Van der Waals de atracción, por lo que las partículas se dispersan de tal modo que sedimentan lentamente y pueden llegar a formar un sólido denominado "cake" en el fondo del recipiente, por lo que el sedimento no podrá redispersarse (15, 17).

2. Tamaño de la partícula: es deseable el menor tamaño posible, desde el punto de vista farmacológico y farmacéutico. A menor tamaño de partícula se favorecerá la disminución de la velocidad de sedimentación (Ley de Stokes) (15, 17, 18).
3. Concentración de los sólidos: al aumentar también aumentan las posibilidades de colisión e interacciones entre partículas. Este aspecto va actuar directamente sobre la viscosidad total del sistema (16).
4. Movimiento de partículas (sedimentación): si las densidades de las partículas sólidas y del medio dispersante fueran iguales, el grado de sedimentación sería cero. Desafortunadamente éste no es un parámetro de solución a la sedimentación, únicamente ajustando la densidad del medio a la del sólido disperso bajo cuidadoso control de la temperatura (17).

### Formulación

En las primeras etapas de la formulación, deberá decidirse el tipo de suspensión descada. Se mantendrá la fase sólida defloculada (18).

1. Disposición de partículas: el primer requisito en la preparación de la suspensión, es disponer de un polvo homogéneo y asegurarse que las partículas van a ser mojadas por la fase dispersante. Esto indica el uso de una sustancia tensioactiva eficiente con un HLB de 7-9 (18).

2. Sistemas defloculados - vehículo estructurado:

puede agregarse un vehículo estructurado para obtener una suspensión defloculada.

La selección de agentes suspensores incluye coloides protectores, agentes viscosantes, dispersantes y surfactantes, así como algunas arcillas y otros misceláneos.

Los vehículos estructurados, generalmente son soluciones acuosas de materiales poliméricos, usualmente cargados negativamente. Algunos ejemplos son: metilcelulosa, carboximetilcelulosa (CMC), acacia, bentonita y carbopol, también se incluyen proteínas como la gelatina y todos los polímeros sintéticos de la celulosa. En suspensiones orales y tópicas se utiliza bastante la CMC, Methocel e hidroxipropilmetilcelulosa. También el grupo de las arcillas (clays), que son esencialmente silicatos de aluminio y magnesio hidratados, son útiles en la formulación, proveen altas viscosidades y sus dispersiones son levemente alcalinas. Además, al formularlos se deberá proveer de preservantes no-

iónicos por ser un medio adecuado para la proliferación bacteriana (17, 18).

3. Sistemas floculados – floculación controlada:

el objeto es controlar la floculación es agregar la cantidad necesaria de agente floculante en la cual resulte el máximo volúmen de sedimentación (18).

4. Floculación en un vehículo estructurado:

se dice que es la formulación ideal de una suspensión. El proceso envuelve la dispersión de las partículas y su subsecuente floculación (18).

5. Adyuvantes de formulación:

estos agentes incluyen preservantes, colorantes, perfumes, aromatizantes, buffers, agentes suspensores, agentes de mojado y preservantes (18).

Quizá el último adyuvante que se deberá considerar es el empaque. Actualmente es común el envasado de sistemas destinados a la administración tópica u oral en envases plásticos o de polietileno, pero se presentan algunos problemas de estabilidad como pérdida del sabor o aroma, adsorción del preservante, y contaminación del producto por parte del material de envase (17).

### **ANTIACIDOS:**

Se denominan antiácidos gástricos aquellas drogas que ingeridas son capaces de reaccionar con el ácido clorhídrico neutralizándolo y disminuyendo así la acidez gástrica. Se trata de medicamentos de uso muy común empleados sobre todo en la úlcera gastroduodenal y en las dispepsias por hiperclorhidria, gastritis, úlcera péptica,

en los que es necesario reducir la acidez gástrica. La reducción de la acidez favorece la curación de la úlcera y además alivia los síntomas, especialmente el dolor. La disminución de la acidez gástrica puede conseguirse por depresión de la secreción gástrica o por el empleo de drogas antiácidas (19, 20).

**El antiácido ideal:** las condiciones que debe reunir un antiácido gástrico ideal se exponen a continuación:

- a) Debe producir una neutralización inmediata y prolongada del HCl llevando el pH desde 1.0 a 2.0 a uno de 3.0 a 4.0 –desaparición del HCl libre–, sin sobrepasar este último valor.
- b) Esta elevación del pH debe ser lo suficiente como para prevenir la acción proteolítica de la pepsina.
- c) Debe tener una aceptación prolongada por el paciente en lo que se refiere especialmente al sabor.
- d) No ha de producir efectos sistémicos tóxicos, como la alcalosis.
- e) La acción debe estar confinada al tracto gastrointestinal, es decir, que debe absorberse poco o no absorberse.
- f) No ha de interferir con los procesos digestivos.
- g) No debe producir constipación, diarrea ni formación de gas.
- h) No ha de producir el fenómeno de rebote.
- i) En la úlcera péptica debe acelerar la curación e impedir las recidivas.
- j) Ha de ser económico (19).

**Origen y Química:**

Los antiácidos son comparados cuantitativamente en términos de su capacidad para consumir ácido, lo cual es definido como el número de miliequivalentes de ácido clorhídrico 1.0 N que pueden ser llevados a un pH de 3.5 en 15 minutos (20).

Estas sustancias son de origen mineral o sintético y corresponden a compuestos insolubles de aluminio, calcio y magnesio, como se expone a continuación.

**Compuestos de aluminio.** El principal es el hidróxido de aluminio, utilizado generalmente en suspensión acuosa en forma de magma o gel.

**Compuestos de magnesio.** Los mas utilizados son el óxido de magnesio o magnesia calcinada, el hidróxido de magnesio o magnesia hidratada –empleada generalmente en suspensión, o sea el magma o leche de magnesia–, el carbonato de magnesio y el trisilicato de magnesio –compuesto de óxido de magnesio y el dióxido de silicio–.

**Compuestos de calcio.** Se refieren al carbonato de calcio o creta y el fosfato tricálcico o fosfato tribásico de calcio (19).

**Antiácidos gástricos sistémicos o agentes alcalóticos.**

Corresponde al estudio de los bicarbonatos, siendo empleado como antiácido el bicarbonato de sodio.

**Origen y química.** El bicarbonato de sodio, sal alcalina, se prepara por síntesis.

El bicarbonato de sodio modifica el equilibrio ácido-base, por lo que puede llevar a un estado de alcalosis metabólica con aumento de reserva alcalina, ya sea por una dosis excesiva o bien por falta de la función reguladora del riñón (19, 20).

El bicarbonato de sodio se combina con el ácido clorhídrico gástrico neutralizándolo, si se administra en exceso, lleva el pH gástrico hasta 8.3. La neutralización ácida es inmediata por ser una sustancia soluble por lo que se produce un pronto alivio de los síntomas provocados por la hiperacidez gástrica; por lo mismo, la duración de los efectos es corta. La reacción química producida en el estómago, provoca el desprendimiento de dióxido de carbono, que irrita ligeramente la mucosa gástrica y distiende el estómago contribuyendo al fenómeno de "rebote" (19).

### **ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS EN LA MANUFACTURA DE SUSPENSIONES ANTIACIDAS**

#### **CONTAMINACION MICROBIANA**

Dependiendo del uso del producto farmacéutico puede considerarse la contaminación microbiológica.

- a) Niveles de microorganismos presentes.
- b) Metabolitos microbianos tóxicos presentes después de la remoción de los microorganismos originalmente presentes.
- c) Cambios químicos y fisicoquímicos que pueden ocurrir en el producto.

### **DETERIORO QUÍMICO Y FÍSICOQUÍMICO DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.**

La acumulación de material biodegradable normalmente en el medio ambiente

puede ocurrir debido a la localización de condiciones adversas o a la presencia particular de microorganismos. Las discusiones conciernen a la degradación del preservante o de otros materiales empleados en la formulación. El período de degradación de los ingredientes depende de:

- a) Estructura química
- b) Características fisicoquímicas del producto
- c) El nivel de contaminación microbiana presente

El uso de drogas animales o vegetales usualmente son medios nutrientes para los microorganismos.

#### **INGREDIENTES SUJETOS A ATAQUE MICROBIANO**

- 1) Surfactantes catiónicos
- 2) Surfactantes aniónicos
- 3) Surfactantes no-iónicos
- 4) Surfactantes anfóteros
- 5) Polímeros orgánicos: muchos de los espesantes y agentes suspensores usados en farmacia están sujetos a despolimerización microbiana por clases específicas de enzimas extracelulares que producen fragmentos nutritivos y monómeros. Ejemplos de enzima-sustrato: amilasa-almidón, pectinasa-pectina, celulasa-carboximetilcelulosa. Los empaques plásticos poliméricos son recalcitrantes con excepción de celofán, están sujetos a ataque celulótico en esas circunstancias.
- 6) Humectantes
- 7) Edulcorantes, saborizantes y agentes colorantes: muchos de los azúcares y

otros agentes edulcorantes usados en farmacia son substratos propensos a ataque microbiano. Un grupo de soluciones acuosas de agentes saborizantes y colorantes como amaranto y tartazina son soporte de bacterias.

- 8) Agentes terapéuticos potentes
- 9) Preservantes y desinfectantes

### **EFFECTOS OBSERVABLES DEBIDO AL ATAQUE MICROBIANOS EN PRODUCTOS FARMACEUTICOS**

Los signos visibles del deterioro por contaminación microbiana en productos farmacéuticos son:

Producción de olores indicadores de contaminación microbiana.

Productos acuosos desarrollan sabores indicadores de microorganismos. Entre los metabolitos se incluyen ácidos grasos, cetonas, aminas, ácido sulfhídrico, amonio, sabores alcohólicos y olores. Las coloraciones que pueden darse son: verde, rosado, café, negro o amarillo con pigmentos microbianos difusibles. La despolimerización de agentes espesantes y suspensores producen una marcada reducción en la viscosidad y sedimentación de materiales suspendidos.

### **FACTORES QUE AFECTAN LA CONTAMINACION MICROBIOLOGICA DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS**

El estado físico y químico de las formulaciones se ven influenciadas por el tipo y la exposición microbiana.

**CARGA DEL INOCULO:** La remoción o destrucción de microorganismos de las preparaciones farmacéuticas es mantenerlos en condiciones estériles para eliminar el ataque microbiano. Los procedimientos de esterilización convencional, con excepción de la esterilización por filtración, inactivan la degradación enzimática. Muchos de los contaminantes son causa del deterioro y éstos son introducidos por: los ingredientes, durante en proceso, por el consumidor durante su uso.

**FACTORES NUTRICIONALES.** El ataque de muchos de los ingredientes orgánicos previamente producen metabolitos. La compleja variedad de muchas formulaciones son un medio nutricional de una alta gama de microorganismos. Los productos animales y vegetales crudos son una buena fuente nutricional.

**CONTENIDO DE HUMEDAD.** Las formulaciones acuosas complejas de moléculas de agua, pueden ser fuente de contaminación del producto (21).

**POTENCIAL REDOX.** El balance oxidación-reducción de una formulación es determinada en parte por el contenido de oxígeno y por los ingredientes. Muchos microorganismos aeróbios facultativos y obligados, se reduce con la remoción completa de oxígeno del contenedor (21).

**TEMPERATURA DE ALMACENAMIENTO.** El almacenamiento de productos farmacéuticos ocurre en el rango de  $-5$  a  $60^{\circ}\text{C}$  generalmente. La mayoría de microorganismos crecen de  $25$  a  $40^{\circ}\text{C}$ ; los causantes de enfermedades crecen a  $37^{\circ}\text{C}$  (21, 27).

**pH.** Los extremos de pH previenen el ataque microbiano. La mayoría de microorganismos crecen en un pH entre  $7.4$  a  $7.6$  (21, 27).

**EMPAQUE.** Existe peligro de contaminación microbiana por residuos de

productos inherentes en el uso de contenedores multidosis por médicos y pacientes.

## **PROTECCION DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS CONTRA MICROORGANISMOS**

Varios de los componentes de las formulaciones, en adición, reducen directamente la eficiencia de los preservantes antimicrobianos con un incremento en la resistencia. Esto es evidente en agentes suspensores y en surfactantes. La adsorción de microorganismos por partículas suspendidas tales como el caolín, trisilicato de magnesio, hidróxido de aluminio incrementan la vida media del producto (21).

## **ORIGEN Y TIPO DE CONTAMINANTES MICROBIANOS**

Los contaminantes pueden ser introducidos en las materia prima durante los procesos de producción por medio de la atmósfera, operarios y contaminantes de residuos microbianos en el equipo de manufactura. También estos contaminantes pueden ser introducidos durante el almacenamiento o uso.

Los riesgos por productos farmacéuticos contaminados durante el almacenamiento y la administración por parte del paciente es generalmente significativo porque aquí se aprecia y refleja el buen diseño del producto y el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (21).

## **ESTIMACION DE LOS CONTAMINANTES MICROBIANOS**

**CAMBIOS FISICOS Y QUIMICOS:** el establecimiento del ataque microbiano a

productos farmacéuticos usualmente induce a cambios suficientemente marcados que pueden ser detectados sensorialmente por indicadores previos. La detección de los cambios requiere de métodos sofisticados como cambios de viscosidad, pH y estabilidad. La biodeterioración de surfactantes se detecta por lo consiguiente en la actividad de la fase.

#### **ESTIMACION DE LOS MICROORGANISMOS VIABLES EN PRODUCTOS NO ESTERILES**

- a) Detección de patógenos: se detecta por incubación. Debe hacerse pruebas bioquímicas adicionales para confirmar su presencia.
- b) Conteo total viables: incluye el conteo directo de colonias por inoculación en medio sólido, por el número más probable (21).

Las recomendaciones preventivas dictadas por la Organización Mundial de la Salud, para los productos orales no estériles, determinan que el valor máximo de Unidades Formadoras de Colonias, **UFC/g o ml de muestra**, debe ser menor de **1000 UFC/g o ml** además deben estar ausentes microorganismos patógenos (22).

La Farmacopea de los Estados Unidos acepta un límite bacteriano de **10 UFC/ml o g de muestra**, para hongos y levaduras el límite aceptado es de **10 UFC/ml o g**. En el producto no deben estar presentes ***Pseudomonas aeruginosa***, ***Staphylococcus aureus***, ***Salmonella sp.*** y ***Escherichia coli*** (22).

La materia prima empleada en la manufactura de productos farmacéuticos contiene altas cantidades de agua, por lo que es susceptible a la contaminación

microbiana y ésta trae consecuencias indeseables que pueden deberse a los productos metabólicos de los microorganismos (22).

El 27 de octubre de 1971, se reunieron en Otowa representantes de las secciones de producción y técnicas de la Toilet Goods Manufactures Association y miembros de la Food and Drug Administration. Se discutieron los límites apropiados para el contenido microbiológico de los productos cosméticos, recomendados: no más de 500 microorganismos por g ó ml de productos para ser usados alrededor de los ojos. No más de 500 microorganismos por g ó ml de productos para bebé.

No más de 1000 microorganismos por g ó ml en productos orales y no más de 1000 en los productos restantes. Para microorganismos patógenos el número de unidades formadoras de colonias es de 0 (24, 25).

### CONTROL DE CALIDAD MICROBIOLÓGICO

Los fabricantes de medicamentos están obligados a evitar que en el uso apropiado de medicamentos no se produzcan consecuencias nocivas que sobrepasen las medidas tolerables, según los conocimientos de la ciencia médica. Los ensayos de control sobre la contaminación microbiana, deben entenderse tanto en forma cuali como cuantitativa. Según esto, en los medicamentos no debe existir agentes causantes de enfermedades o infecciones y la población de organismos saprófitos no deben sobrepasar los valores límites definidos. El conteo microbiano de medicamentos, puede combinar las determinaciones del número y tipo de gérmenes de tal manera que con el esfuerzo relativamente pequeño, se pueda lograr una cantidad suficiente de

información. Ha resultado ser útil controlar las colonias aisladas bajo condiciones aeróbicas y anaeróbicas, durante la determinación del número de microorganismos, para orientarse respecto al tipo de bacterias y ante la sospecha de que existen agentes causales de enfermedad o gérmenes de descomposición, realizar exámenes específicos. Estos exámenes son más necesarios aún, cuando en la preparación de medicamentos se emplean materias primas de origen animal o humano, que pueden establecer contaminantes primarios y secundarios, con elevado, moderado o escaso contenido de gérmenes, según el riesgo de contaminación (4).

El número de muestras a ensayar, según la USP, se basa tanto en el número de unidades envasadas por lote como el riesgo de contaminación. El número de muestras de ensayo para el examen microbiológico de un producto no estéril, es de tres unidades representativas. Una muestra está destinada a la determinación del número de microorganismos y dos a la determinación del tipo (4).

#### **NORMAS DE CONTROL DE CALIDAD MICROBIOLÓGICO EXISTENTES EN PAÍSES DESARROLLADOS INDUSTRIALMENTE.**

Las normas existentes en estos países, se basan en los reglamentos publicados en farmacopeas y recomendaciones de organizaciones competentes, reconocidos y supervisadas a nivel estatal.

En los Estados Unidos el organismo encargado de las investigaciones y regulaciones respecto a las prácticas que deben efectuar las industrias farmacéuticas se conoce como Food and Drug Administration. Varios países hacen uso de muchas

de sus recomendaciones porque dichas regulaciones son objeto de revisiones periódicas y se presentan muy detalladas.

En otros países como Australia, Bélgica, Chipre, Egipto, España, Finlandia, Francia, Italia, Japón, Portugal, Inglaterra, etc., existen departamentos de servicios de salud, encargados de las regulaciones adecuadas para ser ejecutadas en sus territorios. En la mayoría de los países mencionados, los sistemas de control de calidad se encuentran en un nivel de desarrollo tal que pueden mencionarse como logros alcanzados por ellos (4).

### EFFECTOS ADVERSOS EN EL CONSUMO DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS CONTAMINADOS

El daño que se produzca a un individuo después de ingerir un producto contaminado dependerá del microorganismo presente en el producto farmacéutico, de la carga microbiana y del estado inmunológico del individuo (25).

Los medicamentos de administración oral pueden contener microorganismos que pueden tener riesgos de infecciones. En las suspensiones antiácidas particularmente los saborizantes, se encuentran frecuentemente contaminados con **Pseudomonas** y pueden causar infecciones. El peligro por la presencia de toxinas microbianas en productos farmacéuticos, como pirógenos (lipopolisacáridos microbianos) liberados por bacterias gram negativas, algas azul-verde y sustancias pirógenas de hongos. Los pirógenos causan estados febriles, presentes en infusiones fluídas (21, 29).

Los microorganismos patógenos pueden entrar al cuerpo a través del aire, alimentos y agua. En el organismo, las bacterias generalmente viven en los espacios intracelulares. Las bacterias causan enfermedades por la producción de venenos. En algunos casos la bacteria libera veneno en sus alrededores, que son las exotoxinas y estas son las causantes de muchos casos de envenenamiento por alimentos. Las endotoxinas liberadas dentro del cuerpo pueden producir severas reacciones como estados febriles y baja de la presión arterial (27).

### CARACTERISTICAS DE LOS GENEROS DE LOS MICROORGANISMOS EN ESTUDIO

#### **Pseudomona: P. aeruginosa**

Células móviles mediante flagelos o inmóviles. Gram- negativos. Elaboran pigmentos difusibles, fluorescentes. Es el agente infectante que se ha aislado de todas las regiones del organismo; las infecciones ocurren principalmente en las áreas cuya humedad es elevada. Este bacilo se aísla frecuentemente en pacientes débiles o inmunosuprimidos con la producción de una infección sobrecargada, como es el caso de las infecciones nosocomiales (30, 31, 32).

#### **Escherichia: E. coli**

Bacilos cortos, inmóviles o móviles. Gram-negativos. Fermentan glucosa y lactosa con formación de gas y ácido. Las bacterias coliformes se han considerado tradicionalmente indicadoras de contaminación fecal en productos farmacéuticos en general, alimentos

y agua; esta bacteria se ha aislado con mayor frecuencia en individuos con sepsis, algunas cepas pueden producir enteritis y gastroenterocolitis; dentro de ellas se conocen: la cepa enterotoxigénica que se adhiere al epitelio intestinal y produce la toxina causante de diarreas secretorias. La cepa enteropatógena, causa el síndrome diarreico principalmente en niños. Las cepas enteroinvasivas producen disentería, ésta se caracteriza por dolor abdominal intenso, dolor de cabeza, fiebre, heces con sangre, moco y pus (29- 32).

**Staphylococcus: *S. aureus***

Células esféricas, que se presentan aisladas o en parejas, entre agrupaciones irregulares, en tétradas o como racimos de uva. Inmóviles. Gram-positivas. Hay algunas que producen toxinas, son por lo tanto patógenas y pueden dar origen a intoxicaciones alimenticias. Esta bacteria se destruye al ser tratada con calor y con la mayoría de los agentes o productos químicos empleados para la limpieza del equipo. La presencia de esta bacteria es indicadora de saneamiento deficiente al igual que la manipulación inadecuada por parte del operario. Los síntomas más comunes por intoxicación causados por esta bacteria son: náuseas, vómitos y diarreas en casos más severos puede causar calambre abdominal después de 2-6 horas de haber ingerido el alimento o producto farmacéutico cuya carga bacteriana es alta (29 -32).

**Aspergillus: *A. niger***

Son mohos muy difundidos, viven en las frutas, hortalizas y otros

sustratos. Son micelios ramificados no tabicados. Esterigma en forma redonda ovoide. Crecen en medios con alta concentración de azúcar y sal, aislado frecuentemente del suelo, aire y plantas. Al encontrarse dicho hongo en medicamentos refleja el descuido en la limpieza del área de producción (21, 29, 30,33).

**Candida: C. albicans**

Son células grandes, con respecto a las bacterias. Son de forma ovoide, pueden ser alargadas o esféricas. La candidiasis, es una micosis aguda o crónica, superficial o diseminada, causada por C. albicans. Usualmente dicha levadura puede causar enfermedades pulmonares en paciente debilitados o aquellos que padecen de otras enfermedades; se aísla con mayor frecuencia en las cavidades húmedas. La candidiasis oral, es una infección en la lengua, el paladar, mucosa bucal y otras regiones de la boca causada principalmente por C. albicans. La incidencia es alta en personas de edad avanzada, en personas con enfermedades debilitantes, diabéticos y en personas que han sido tratadas con antibióticos de amplio espectro durante semanas o meses (23, 29).

**PREPARACION Y COMPOSISICON DE LOS MEDIOS DE CULTIVO****AGAR DEXTROSA SABOURAUD**

PREPARACION: disolver 65 g/L en agua destilada, calentar en baño María, no sobrecalentar. Autoclavear ( 15 minutos a 121°C).

COMPOSICION: gramos/Litro

Peptonas . . . . .	10.00
D(+)-dextrosa . . . . .	40.00
Agar-agar . . . . .	15.00

Medio de cultivo conforme USP XXI.

**AGAR MANITOL SAL**

PREPARACION: disolver 108 g/L en agua desmineralizada, mezclar con frecuente agitación, llevar a punto de ebullición por 1 minuto hasta disolverse, en baño María esterilizar por 15 minutos a 121°C. pH después de esterilizar  $7.0 \pm 0.1$  a 25°C.

COMPOSICION: gramos/Litro

Peptona . . . . .	10.00
Extracto de carne . . . . .	1.00
Cloruro de sodio . . . . .	75.00
D(-)Manitol . . . . .	10.00
Rojo fenol . . . . .	0.025
Agar-agar . . . . .	12.00

## AGAR MC-CONKEY

PREPARACION: disolver 50 g/Litro en agua destilada, mezclar con frecuente agitación en baño María. esterilizar a 121°C por 15 minutos. el pH después de esterilizar es de  $7.1 \pm 0.1$  °C.

COMPOSICION: gramos/Litro

Peptona de caseína . . . . .	3.00
Digerido pancreático de gelatina . . . . .	17.00
Lactosa . . . . .	10.00
Mezcla de sales biliares . . . . .	1.50
Cloruro de sodio . . . . .	5.00
Rojo neutro . . . . .	0.03
Cristal violeta . . . . .	0.001
Agar-agar . . . . .	13.5

## AGAR PLATE COUNT

PREPARACION: disolver en baño María 22.5 g/Litro de agua destilada, mezclar constantemente. Esterilizar a 121°C por 15 minutos. El pH después de la esterilización es  $7.0 \pm 0.1$  a 25°C.

COMPOSICIÓN: gramos/Litro

Peptona de caseína . . . . .	5.0
Extracto de levadura . . . . .	2.5
D(+)-Glucosa . . . . .	1.0

Agar-agar . . . . . 14.00

#### AGAR CETRIMIDA

PREPARACION: disolver 44.5 g/Litro de agua destilada, adicionar 10 ml de glicerol/L. esterilizar a 121°C por 15 minutos. pH después de esterilizar 7.2 ± 0.2.

COMPOSICION: gramo/Litro

Gelatina de peptona . . . . . 20.00

Cloruro de magnesio . . . . . 1.40

Sulfato de potasio . . . . . 10.00

N-Cetyl-N,N,N-trimethylamonio

bromuro (cetrimida) . . . . . 0.30

Agar-agar . . . . . 13.00

#### AGUA PEPTONADA

PREPARACION: disolver 25 g/Litro de agua destilada, mezclar constantemente en baño María. esterilizar a 121°C por 15 minutos; pH después de esterilizar 7.4 ± 0.2 a 25°C.

COMPOSICION: gramos/Litro

Peptonas . . . . . 10.00

Cloruro de sodio . . . . . 5.00

Buffer de fosfatos . . . . . 10.00

#### CALDO LACTOSADO

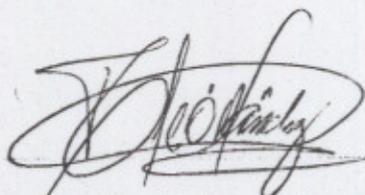
PREPARACION: disolver 13 g/Litro de agua

desmineralizada. Esterilizar a 121°C por 15 minutos. pH después de esterilizar  $6.9 \pm 0.2$ .

Enfriar lo más rápido posible después de la esterilización.

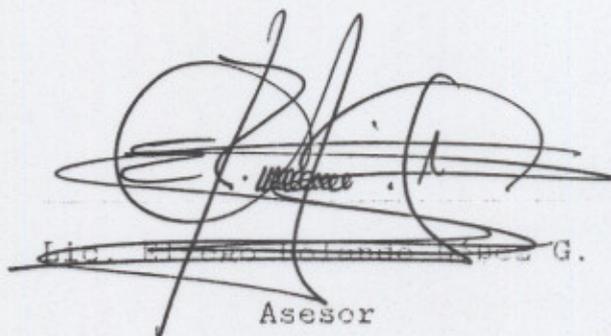
**PREPARACION: g/Litro**

Extracto de carne . . . . .	3.00
Digerido pancreático de gelatina . . . . .	5.00
Lactosa . . . . .	5.00

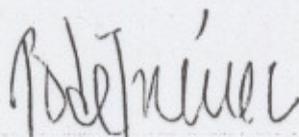


Vilma Cristina De León Sánchez

Autora

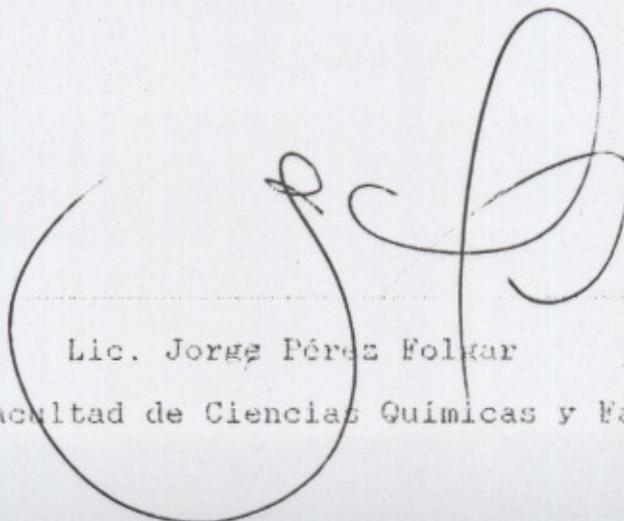


Lic. Elías Colando G.  
Asesor



Licda. Beatriz Batres de Jimenez.

Directora de Escuela Química Farmacéutica.



Lic. Jorge Pérez Folgar

Decano Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia