

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

**EVALUACION DE LA CALIDAD MICROBIOLÓGICA
DE EMULSIONES ANTIACNEICAS Y
PROTECTORES PARA LA PIEL MANUFACTURADAS
POR LA INDUSTRIA FARMACEUTICA GUATEMALTECA**



**INFORME DE TESIS
PRESENTADO POR**

JESSICA MARIA RIVERA ROSALES

PARA OPTAR AL TITULO DE:

QUIMICO BIOLOGO

Guatemala, septiembre de 1996

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

DL
06
T(1760)

INDICE

	Página
1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCION	2
3. ANTECEDENTES	3
3.1 Generalidades	3
3.2 Consideraciones en el control de calidad de medicamentos	5
3.3 Estado actual en el control microbiológico en Guatemala	7
3.4 Emulsiones	8
3.5 Acné	13
3.6 Aspectos microbiológicos en la manufactura de antiacnéicos y protectores para la piel	14
3.7 Efectos adversos en el consumo de productos farmacéuticos contaminados	15
4. JUSTIFICACION	17
5. OBJETIVOS	18
6. HIPOTESIS	19
7. MATERIALES Y METODOS	20
8. RESULTADOS	25
9. DISCUSION DE RESULTADOS	26
10. CONCLUSIONES	27
11. RECOMENDACIONES	28
12. REFERENCIAS	29
13. ANEXOS	33

Dh
06
T(1760)

**JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA**

DECANO

Lic. Jorge Rodolfo Pérez Folgar

Secretario

Lic. Oscar Federico Nave Herrera

Vocal I

Lic. Miguel Angel Herrera Gálvez

Vocal II

Lic. Gerardo Leonel Arroyo Catalán

Vocal III

Lic. Rodrigo Herrera San José

Vocal IV

Br. Ana María Rodas Cardona

Vocal V

Br. Hayro Oswaldo García García

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

**RICARDO ALFONSO RIVERA CHAVARRIA,
LETICIA AMAPOLA ROSALES CHEW DE RIVERA;**
por quienes hoy logro esta meta y que esta sea una mínima
recompensa a sus esfuerzos.

A MI HERMANO

JHOVANNY RIVERA; Con mucho cariño por su
comprensión y apoyo.

A MIS ABUELITAS

**FIDELINA CHAVARRIA DE RIVERA (Q.E.P.D.),
MARIA SARA CHEW FRANCO (Q.E.P.D.);**
Con mucho cariño y admiración.

A MIS AMIGOS

Especialmente a:
CLEOPATRA ALVARADO Y VILMA DE LEON;
Por su apoyo moral y amistad brindada en
todo momento.

AGRADECIMIENTOS

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

1. RESUMEN

El presente trabajo se realizó con el propósito de evaluar la calidad microbiológica de los antiacnéicos y protectores de la piel manufacturadas por la industria farmacéutica nacional.

Las muestras estudiadas en la presente investigación fueron seleccionadas por conveniencia, el análisis se efectuó por cuadruplicado; se seleccionaron cinco marcas de emulsiones antiacnéicas y protectores para la piel que se manufacturan y comercializan en Guatemala, para hacer un total de 20 muestras (100), las cuales fueron sometidas a un conteo inicial de microorganismos, por el método de conteo aerobico en placa. De esta manera se encontraron que en 4 muestras (20%) el recuento aerobico fue >10 UFC/ml. En cuanto a la prueba para hongos y levaduras se determino que el 100% de las muestras presentaron valores <10 UFC/ml.

Finalmente no se encontró la presencia de los microorganismos, patogenos como: Staphylococcus aureus, Pseudomas aeruginosa y Escherichia coli, que según la USP XXII no deben estar presentes en este tipo de productos farmacéuticos.

2. INTRODUCCION

La piel es un órgano cuya función principal es la protección contra factores nocivos externos (1).

Muchas de las enfermedades de la piel consisten en procesos inflamatorios que se exteriorizan por una serie de lesiones agudas, las cuales pueden ser causadas por factores endocrinos cuya naturaleza no está determinada como lo es el caso del acné o por condiciones ambientales no deseadas (1).

Entre las formas farmacéuticas de aplicación tópica para este tipo de afecciones se encuentran las emulsiones, que consisten en sistemas heterogéneos formados por dos fases, una acuosa y una oleosa (2,3).

Los productos cuya base principal es agua y aceite constituyen una fuente de contaminación y proliferación bacteriana al igual que los hongos y levaduras, por lo que se considera indispensable que la industria farmacéutica lleve a cabo una inspección completa y desarrolle el trabajo de producción según las buenas prácticas de manufactura para garantizar al consumidor que los productos que compra son de buena calidad (4,5).

Cabe señalar la importancia del daño que produciría utilizar un producto contaminado, por el hecho que los medicamentos por lo general se utilizan en personas con sistemas inmunes alterados y esto podría acarrear infecciones sobreagregadas; se consideró necesario realizar el presente trabajo que pretende determinar si las emulsiones antiacnéicas y protectores para la piel cumplen con los requerimientos establecidos para su control microbiológico.

A 20 muestras de producto terminado se les realizó recuento aerobico total de bacterias, hongos y levaduras además se evaluó la presencia de Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa y Escherichia coli.

3. ANTECEDENTES

3.1 GENERALIDADES:

En Guatemala se han realizado pocos trabajos relacionados con el control microbiológico de productos farmacéuticos, y hasta la fecha ninguno que evalúe específicamente este tipo de control en emulsiones antiacnéicas y protectores para la piel.

Productos farmacéuticos:

En 1981. Antillon, S., Determinó la importancia del control microbiológico en la industria farmacéutica nacional, en la cual determinó que el 83.3 por ciento de las soluciones masivas (suero dextrosado al 0.5 por ciento) presentó contaminación pirogénica. El tipo de contaminación micro-microbiana fue debida a: Flavobacterium sp., Aspergillus sp., Acinetobacter clacoacticus var. anitratus. El tipo de contaminación en jarabes fue: Staphylococcus aureus, Pseudomonas sp., Bacillus sp.

Explica que las condiciones de manufactura de las industrias evaluadas no corresponden a las minormas reconocidas como buenas prácticas de manufactura (6).

En 1991 Velázquez, G., determinó que el 94 por ciento de las suspensiones antiácidas elaboradas en Guatemala cumplen con los requerimientos microbiológicos establecidos por la Comisión Guatemalteca de Normas (7).

En 1993 Yat, A., Establece que el 12.5 por ciento de las soluciones parentales no cumplen con los requerimientos de esterilidad exigidos por la Farmacopea de los Estados Unidos (UPS) XXII. Bacteriológicamente se determinó que el crecimiento microbiano corresponde a Staphylococcus aureus (8).

En relación a productos cosméticos se reportan los siguientes trabajos de investigación:

En 1990 Muñoz, J., establece que el 70 por ciento de las lociones para manos elaboradas en Guatemala contienen un preservante que cumple con los requisitos microbiológicos establecidos por la FDA (9).

En 1990 Cordon, L., determina que el 20 por ciento de las muestras de champú de bebé analizadas rebasan los límites establecidos por la FDA y CYFA por lo que la efectividad de los preservantes no cumple con las especificaciones del contenido microbiano (10).

En 1992 Higueros, H., establece que el 61.11 por ciento de las muestras de jabones de tocador sometidas a conteo aeróbico en placa presentaron conteos superiores a los permitidos por la CTFA (11).

En 1990 Dorian, D., evaluó un número representativo de muestra de champú y determinó que el 70 por ciento de los productos analizados, contienen un preservante que actúa efectivamente contra cinco microorganismos de prueba; no así el 30 por ciento de los productos.

Da a conocer la importancia de evaluar todos aquellos productos de dosis múltiples (12).

Estudios epidemiológicos y bacteriológicos realizados en Suecia en 1966 muestran los siguientes resultados.

Se comprobó que varios casos de infecciones eran originadas por tabletas y barbitúricos contaminados con Escherichia coli (13).

Se establecieron ocho casos de queratoconjuntivitis después de la utilización de un ungüento oftálmico del que se aisló Pseudomonas sp. (14).

Se determinó la contaminación de infusiones con Staphylococcus sp., Klebsiella sp. y Pseudomona aeruginosa, en un ungüento dérmico infantil.

Se estableció que la causa de un brote de 100 casos de salmonelisis, que apareció en invierno en personas mayores de 40 años, especialmente en mujeres, fue debido a la ingestión de un extracto tiroideo contaminado con Salmonella sp.

En un estudio bacteriológico realizado en Chile en 1974 dirigido a establecer la contaminación microbiana aeróbica en medicamentos, se analizaron 445 muestras provenientes de 37 diferentes productos.

Los resultados demostraron contaminación bacteriana en 19.9 por ciento de las muestras. Del total de las muestras contaminadas 33 eran inyectables (la mayoría de administración parental y algunos para uso intravenoso), seis ungüentos y cinco gotas para los ojos.

3.2 CONSIDERACIONES EN EL CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS

La organización mundial de la salud (OMS), continuamente pública recomendaciones de estándares internacionales para productos farmacéuticos a través de varios sistemas tales como:

Farmacopea Internacional, Crónicas de la OMS, informes técnicos, seminarios, etc.

La calidad de un producto es la medida en que posee las características previstas e introducidas que contribuyen al cumplimiento de una función dada, cuando el producto se usa de la manera que se indica. La cantidad de los factores que contribuyen de modo directo o indirecto a la inmunidad, eficacia y aceptabilidad del producto.

Las buenas prácticas de manufactura van desde la investigación, desarrollo hasta la producción del mismo.

La gran variedad de sustancias que se utilizan en industria (15).

La complejidad de sus productos y los distintos tipos de organización empresariales no

permite detallar en particular un sólo sistema que sea aplicable universalmente para el control de la calidad total.

El objetivo final de todo el programa para el control de calidad total en un laboratorio farmacéutico es cumplir las especificaciones para un producto de calidad (2,3).

Es evidente que la calidad debe formar parte del producto y la calidad surja del trabajo y esta adquiere creciente importancia a medida que la industria avanza tecnológicamente (2).

Entre los microorganismos que contaminan los materiales, producto en proceso y elaborados, el ambiente de trabajo y los operadores pueden mencionarse los siguientes: Cocos Gram positivo (estafilococos, estreptococos, micrococos y saecinas), Bacilos Gram positivo aeróbicos y a veces Corynebacterium, bacilos Gram negativo aerobios del género de las enterobacterias y no fermentadores, bacilos Gram positivo esporulados anaeróbicos del género Clostridium, hongos de los géneros Asperillus, Mucor, Candida etc.

Esta lista no esta limitada y la presencia de un determinado microorganismo depende de la contaminación.

3.2.1 Pasos a seguir durante una evaluación microbiológica de un producto farmacéutico.

Muestreo, preparación de los diferentes tipos de productos de los diferentes tipos de medios de cultivos, determinación del número de gérmenes aeróbicos totales, número de hongos y levaduras e identificación de los diferentes tipos de microorganismos (16,17).

El conteo aeróbico en placa orienta sobre el número y el tipo de microorganismos de tal manera que con esfuerzo relativamente pequeño, proporciona buena información.

Ha resultado útil la determinación del número de microorganismos, para orientarse

respecto al tipo de bacterias y la existencia de agentes causales de enfermedades o microorganismos de agentes causales de enfermedades o microorganismos de descomposición, para posteriormente realizar exámenes específicos (14,18).

3.3 ESTADO ACTUAL DEL CONTROL MICROBIOLÓGICO EN GUATEMALA

En el país son varias las industrias que circunscriben en campo de acción del control de calidad a análisis de carácter químico y físico o a inspección, sin tomar en cuenta el control microbiológico de materias primas y de productos en proceso y terminado; lo que constituyen un factor esencial de calidad, pues garantiza una producción higiénica, que satisfaga los requisitos exigidos para proporcionar al consumidor un producto "totalmente seguro". Se sabe que algunas industrias realizan ensayos de rutina o aislados pero no puede garantizar la validez de los mismos (19).

Desde 1980 la institución dedicada al control de calidad de cualquier tipo de productos farmacéuticos, más con fines de registro, que con el de constante control, es el Laboratorio Unificado de Control de Alimentos y Medicamentos (LUCAM). Para auxiliar en su labor al LUCAM, la División de Registro General de Servicios de Salud, autorizó dicho análisis (control de calidad) a laboratorios de referencia, que son cuatro particulares y el Instituto Centroamericano de Investigación y Tecnología Industrial, ICAITI, éste último dedica su labor al control de otro tipo de productos, no farmacéuticos.

De cualquier forma, si un fabricante de productos medicinales no cuenta con un departamento de control calidad propio, está obligado a llevarlo externamente, aunque debe demostrarlo mediante certificados de análisis por lote de productos elaborados.

3.4 EMULSIONES

El primer dato referente a emulsiones farmacéuticas viene desde el siglo II. GALEN, nació en el año 130 A. D. Fué quien formuló la primera emulsión que es muy similar a un unguento de agua de rosas (20)

GREWE, hizo la primera mención en la literatura científica occidental, para la ROYAL SOCIETY en 1974 de las aplicaciones de las emulsiones en medicina, sobre el uso del aceite emulsificante con yema de huevo (21).

Durante los cien años posteriores, se hicieron descripciones de varias emulsiones empleadas con propósitos medicinales, que fueron incluidas en las diferentes farmacopeas por ejemplo una edición de QUINCY'S DISPENSATORY publicada en 1770, discutió entre otras cosas mezclas de aceites, resinas y otros cuerpos parecidos con agua en forma de líquido de un color blanco lechoso por lo que tomó el nombre de emulsión (21).

3.4.1 Definición

Las emulsiones se forman por mezclas de dos líquidos inmiscibles, si es necesario las dos fases se calientan para facilitar la emulsificación.

Los tipos más comunes de emulsiones son cosméticas y farmacéuticas, en la que se incluye el agua en una de las fases y aceite o líquidos en la otra.

Si las gotas de aceite están dispersas en la fase acuosa es continua, la emulsión se denomina aceite en agua (o/w); y si el aceite es la fase continua, la emulsión se denomina agua en aceite (w/o). Este cambio de tipo de emulsión es llamado inversión. La función de un emulsificante es simplemente estabilizar las gotas formadas en la fase interna. La estructura

básica de un emulsificante puede describirse como moléculas que contienen una parte hidrofílica (oleofóbica) y otra lipofílica (hidrofóbica) (2).

Cuando los líquidos sin emulsificante, son agitados mecánicamente, ambas fases inicialmente tienden a formar gotitas.

Pero, cuando la agitación es detenida, las gotitas rápidamente coalescen, y los dos líquidos se separan.

El tiempo de vida de estas emulsiones se incrementa si un agente emulsificador es agregado a los dos líquidos inmiscibles.

Por lo general, solamente una fase persiste en formar gotas por un prolongado período de tiempo. Esta fase es llamada fase interna dispersa o discontinua, y es rodeada por una fase externa, continua (3-22).

El tamaño de la partícula de la fase dispersa determina la apariencia de una emulsión.

La dispersión de partículas medianas, tienen un diámetro menor de $1/4$ de la longitud de onda de la luz visible, aproximadamente a 120 nm, no refracta la luz y la apariencia es transparente al ojo (22).

Dispersiones de un líquido de partícula, muy pequeña producen microemulsiones y emulsiones micelares, frecuentemente son usados indistintamente, porque ambas son transparentes al ojo humano y a la luz del día. En una microemulsión, los glóbulos dispersos tienen un radio alrededor de 10-75 nm (22).

La producción de una dispersión de un aceite por micelinización, no produce formación de gotitas porque el líquido queda incluido dentro de las micelas que no necesariamente poseen forma esférica (22)

En términos de tamaño, las micelas tienen dimensiones alrededor de 5–20 nm (2,3,22).

3.4.2 Clasificación de los agentes emulsificantes y coadyubantes.

3.4.2.1 Agentes tensioactivos.

Estos compuestos tienen la propiedad de modificar la tensión superficial del solvente. En general, el término tensioactivo se usa en la práctica como sinónimo de un efecto en la disminución en la tensión superficial del solvente.

Por cuestión de orden es habitual clasificar estos agentes en cuatro categorías principales: aniónicos, catiónicos y anfóteros (22)

3.4.2.1.1 Aniónicos

Se caracterizan por poseer un grupo polar capaz de ionizarse en solución acuosa, adquiriendo entonces una carga eléctrica negativa. En este grupo, se encuentran los jabones, los sulfonatos y los sulfatos como componente principal (22).

3.4.2.1.2 Catiónicos

Se caracterizan por poseer un grupo polar hidrofílico capaz de ionizarse en solución acuosa adquiriendo una carga eléctrica positiva. Existen dos grupos: El primero comprende aquellos en que el grupo es una amina primaria secundaria y terciaria y son solubles únicamente en soluciones ácidas. El segundo grupo lo constituyen los derivados del amonio cuaternario (22).

3.4.2.1.3 Anfóteros

Se caracterizan por poseer en el grupo polar hidrofílico un grupo de carácter aniónico conjuntamente con uno de carácter catiónico. Ejemplo de estos son los aminoácidos con una cadena larga hidrocarbonada.

3.4.2.1.4 No iónicos

Son los más usados en formulaciones farmacéuticas, debido a sus características de compatibilidad, estabilidad y en general bajo potencial de toxicidad. Ejemplo de estos, alcoholes de cadena larga, ésteres de glicerol, alcanolamidas alifáticas (3-22).

3.4.3 Aplicaciones farmacéuticas de los agentes emulsificantes

El uso de los agentes emulsificantes en el campo farmacéutico se realiza básicamente en tres aspectos: Mojados: Se utilizan para mojar sólidos que estarán en suspensión.

Solubilización: Se utiliza para preparar soluciones, con estos agentes se pueden hacer emulsiones micelares disolviendo sustancias, apolares y semipolares en vehículos polares.

Emulsificación: También son usados ampliamente para preparar emulsiones y hacer homogéneo el sistema (Líquido-Líquido) que es inmisible.

3.4.4 Propiedades de una emulsión

Se dan desde el punto de vista químico y físico, éstas dependen de: Las propiedades de fase continua y de la proporción de la fase continua con respecto a la fase interna.

Las propiedades que se enumeran pueden ser modificadas por cambios en: apariencia,

dispersibilidad, tamaño de la partícula, viscosidad, carga de la partícula, conductividad, pH, estabilidad y presentación (22)

3.4.5 Pruebas aceleradas para comprobar la estabilidad de una emulsión.

Existen varios criterios para evaluar una emulsión pero probablemente lo más importante y rápido es observar que la emulsión posea una adecuada estabilidad física.

Los tres principales fenómenos, asociados con estabilidad física, son: a) el movimiento de gotas dispersas hacia arriba o hacia abajo en la fase continua, llamado cremado y sedimentación. b) la agresión y coalescencia de las gotitas dispersas ocasionando separación de las dos fases y c) inserción es decir en que una emulsión aceite (W/o), y viceversa (5)

3.4.6 Control de calidad e las propiedades físicas de la emulsión.

Las propiedades físicas de una emulsión, que pueden ser evaluadas son:

Apariencia

Olor

Densidad

Tipo de emulsión (w/O, o/W)

Cuerpos extraños

pH

Sabor

Viscosidad o cuerpo (23).

3.5 ACNE

En acné consiste en una hiperactividad de las glándulas sebáceas con cornificación (hiperqueratosis) del folículo piloso, que origina la formación del comedón, pequeña masa cornea engastada en el orificio folicular, que se infecta o inflama secundariamente, produciendo pápulas, pústulas, nódulos y luego cicatrices. Se observa en personas jóvenes y aunque se ha atribuido a diversas causas su etiología es desconocida (1,2).

Para este tipo de afección existe la medicina típica que tiene de sustancias activas; se aplica a la piel con fricción o sin ella.

Ventajas que presenta la aplicación tópica:

Permite acción directa sobre la superficie enferma, con una simple aplicación.

Desventajas de la aplicación tópica:

Acción escasa o nula sobre las capas profundas de la piel; posibilidad de efectos tóxicos por absorción cutánea (1).

3.5.1 **Protectores para la piel**

Son clasificadas como drogas anti-irritantes flogísticas cuya función es proteger de los agentes químicos, mecánicos, físicos e infecciosos.

3.5.2 **Antiacnéicos**

Clasificados como drogas irritantes flogísticas capaces de producir inflamación con el fin

de provocar cambios en los órganos profundos por vía refleja, o bien para destruir tejidos patológicos; las drogas queratoplásticas favorecen la regeneración de la capa córnea de la epidermis y normalizan la queratinización defectuosa. Las drogas queratolíticas provocan la caída de la capa córnea o reducen su espesor anormal (1).

Este tipo de drogas actúa por supresión temporal de la actividad de las glándulas sebáceas y reduce considerablemente la producción de sebo (24).

Para éste tipo de drogas se utilizan generalmente los preparados de: resorcinol, alquitranes, azufre precipitado, ácido retinoico, ácidos aromáticos y urea (1,2,24).

3.6 ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS EN LA MANUFACTURA DE ANTIACNEICOS Y PROTECTORES PARA LA PIEL

Las recomendaciones preventivas dictadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), para los productos no estériles, determinan que el valor máximo de unidades formadoras de colonias, UFC/gr o mL de muestra, debe ser menor de 1000 UFC/gr o mL, y además no deben estar presentes microorganismos patógenos (25). (Anexos # 1).

El límite aceptado por la farmacopea es: no deben encontrarse más de 1000 UFC/mL de muestra, deberá tener menos de 100 UFC/mL para hongos y levaduras. No debe estar presente *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Salmonella* sp. No pueden estar presentes hongos como: *Aspergillus* sp., *Penicilium* sp. y *Mucor* sp. Levaduras como *Rhodotorula* sp. (16).

Una de las mayores dificultades para mantener la pureza microbiológica es el agua contenida en ciertos preparados. Pues constituyen un medio adecuado para el desarrollo de

bacterias y hongos; y por lo tanto el riesgo de que se desarrollen microorganismos dentro del preparado es potencialmente mayor (26).

El agua, por lo tanto desempeña doble función pues es fuente de muchos contaminantes bacterianos y ella misma tiene las condiciones para el desarrollo de bacterias (3-26).

3.7 EFECTOS ADVERSOS EN EL CONSUMO DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS CONTAMINADOS

El daño que produce un producto contaminado dependerá de: el microorganismo presente en el producto farmacéutico, la carga microbiana, el estado inmunológico del individuo y la vía de administración (27).

3.7.1 EFECTOS DE LA CONTAMINACION CAUSADAS POR ALGUNAS BACTERIAS.

Las bacterias coliformes se consideran tradicionalmente indicadoras de contaminación fecal en productos farmacéuticos en general; Escherichia coli es la bacteria indicadora de contaminación por excelencia.

Son bacilos cortos, inmóviles o móviles, Gram negativo, fermentan glucosa y lactosa con formación de gas y ácido. Se encuentran en las heces y en ocasiones son patógenas para el hombre (28-30).

Las enfermedades causadas por la ingestión de un producto contaminado con Staphylococcus aureus es casi siempre autolimitante. Esta bacteria es indicadora del mal saneamiento por parte del operario (27).

Son cocos Gram negativo, se encuentran con frecuencia en la piel, glándulas sebáceas, en la mucosa nasal y otras mucosas.

Puede producir afecciones de la piel como: impétigo, furunculosis, acné y dermatitis exfoliativa (28-31).

Pseudomona aeruginosa, es un agente infeccioso que se ha aislado de todas las regiones del organismo, las infecciones ocurren principalmente en las áreas cuya humedad es elevada. Se aísla en pacientes débiles, inmunosuprimidos, ocasionando una infección sobreagregada, como es el caso de las infecciones nosocomiales. Pueden ser móviles mediante flagelos o inmóviles, son bacilos Gram negativo, elaboran pigmento difusible, fluorescentes. Muchas de las especies viven en el suelo, agua y salmueras (28-30).

En cuanto a las dermatomycosis son causadas por hongos íntimamente relacionados, los dermatofitos, que producen tan solo infecciones superficiales de la piel o sus apéndices y no invaden los tejidos más profundos o los órganos internos; en contraste infectar no solo la piel sino también los tejidos subcutáneos, pulmones, huesos y otros órganos (32).

4. JUSTIFICACIONES

El control microbiológico de los medicamentos, es necesario, dado que productos contaminados es un riesgo potencial para la salud del paciente. El daño que se produzca después de utilizar productos contaminados, dependerá del tipo de Microorganismo presente, de la carga microbiana y estado Inmunológico del individuo. En Guatemala existen muchas formulaciones que se consideran productos de venta libre, tal es el caso de los antiacnéicos y protectores para la piel; 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

- 5.1 Determinar si las emulsiones antiacnéicas y protectores para la piel manufacturadas por la industria farmacéutica guatemalteca cumplen con los requerimientos microbiológicos exigidos por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) XXII.

- 5.2 Elaborar un diagnóstico de calidad microbiológico de las emulsiones antiacnéicas y protectores para la piel manufacturadas por la industria farmacéutica nacional.

6. **HIPOTESIS**

Las emulsiones antiacnéicas y protectores para la piel, manufacturadas por la industria farmacéutica nacional cumplen con los requerimientos microbiológicos exigidos por la **Farmacopea de los Estados Unidos (USP) XXII.**

7. MATERIALES Y METODOS

7.1 UNIVERSO DE TRABAJO

El universo de trabajo lo integran, 4 muestras diferentes lote de cada uno de los 5 laboratorios nacionales que manufacturan y distribuyen antiacnéicos y protectores para la piel, en la Ciudad de Guatemala.

7.2 RECURSOS

7.2.1 Recursos Humanos

Autora: Jessica María Rivera Rosales.

Asesor: Lic. Elfego Rolando López.

Colaborador: Lic. Químico Biólogo, Jorge Mario Guerra.

7.2.2 Recursos Materiales

7.2.2.1 Equipo

Autoclave

Incubadora 36° C

Refrigeradora

Estufa

Mechero Bunsen.

7.2.2.2 Cristalería

Cajas de Petri

Pipetas serológicas

Probetas graduadas

Erlenmeyers

Recipiente de Vidrio con tapón de rosca.

7.2.2.3 Medios de cultivo

Agar Dextrosa Sabouraud (ASA)

Agar Mac Conkey

Agar Vogel Johnson

Agar Plate Count

Agar Cefrimida

Caldo Lactosado

Caldo Tripticasa Soya

TSI, LIA, MIO, Citrato, Urea

7.2.2.2.4 Reactivos

Agua peptonada 0.1%

Agente Emulsificante (Tween 80)

7.2.2.5 Muestras

Emulsiones antiacnéicas y protectores para la piel de aplicación tópica que se producen en Guatemala.

7.2.2.6 Cepas control

Escherichia coli ATCC 8739

Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027

Staphylococcus aureus ATCC 6538

7.2.3 Recursos Institucionales

Laboratorio del Departamento de Análisis Aplicado de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia USAC.

Laboratorio del Departamento de Microbiología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia USAC.

7.3 PROCEDIMIENTO

7.3.1 Control de calidad de los medios de cultivo

Se evaluaron los medios de cultivo que se utilizaron para asegurar el crecimiento de los microorganismos esperados. El término crecimiento se utilizó para designar la presencia y proliferación de los microorganismos viables.

Del cultivo inicial (stock), se tomó una usada y se sembró en los medios de cultivo respectivos.

7.3.2 Evaluación microbiológica del producto terminado

Recuento total de bacterias, hongos y levaduras. Se evaluó la presencia de Staphylococcus aerus, Pseudomona aeruginosa y Escherichia coli.

Prueba para hongos y levaduras.

7.3.2.1 Conteo aeróbico en placa

Este método se basó en que los microorganismos al crecer en un medio nutritivo sólido originaron una colonia. El rango más conveniente para el conteo de colonias es de 30-300 Unidades Formadas (16,17).

7.3.2.2 Preparación de la muestra (dilución 1:10)

A 10 gr. de la muestra se agregó 90 ml. de agua peptonada que contenía 0.1 por ciento de Tween 80.

Para dispersar la emulsión se agitó vigorosamente (16,17)

7.3.2.3 Recuento aeróbico de bacterias

Se tomó 1 ml. de la dilución 1:10 y se agregó 9 ml. de agua peptonada para obtener una dilución 1:100; a 1 ml. de la dilución 1:100 se agregó 9 ml. de agua peptona y se obtuvo una dilución 1:1000.

Se agregó 1 ml. de las diluciones 1:10, 1:100, 1:1000 a cajas de Perfil estériles y se adicionó a cada una de 15 ml. de a Agar Plate Count a 45° C aproximadamente.

Se homogenizó y se dejó solidificar, se incubó a temperatura ambiente por 7 días.

Se examinaron las cajas y se llevó a cabo el conteo; cada una de las diluciones se realizó por duplicado. Cuando el número de unidades formadoras de colonias de bacterias, hongos y levaduras sobrepasó los límites establecidos por COGUANOR se rechazó el producto (16,17).

7.3.2.5 Identificación de Staphylococcus aureus

De la dilución el inciso (7.3.2.2) se tomó 1 ml. y se agregó 9 ml. de caldo Trypticase Soya, se agitó e incubó a 36° C por 24 horas, cuando hubo crecimiento se sembró por plaqueo en: Agar Vogel Johnson y Agar Manitol Sal y se incubó a 36° C por 24 horas. A las colonias sospechosas se les realizó la prueba de coagulasa (anexos, tabla 2) (16,17).

7.3.2.6 Identificación de Pseudomonas aeruginosa

De la dilución 1:10 del inciso (7.3.2.2) se tomó 1 ml. y se agregó 9 ml. de caldo Trypticasa Soya, se agitó e incubó a 36° C por 24 horas, cuando hubo crecimiento se sembró por plaqueo en: Agar Cetrimida y se incubó a 36° C por 24 horas. A las colonias sospechosas se les realizó la prueba oxidasa, la cual debió ser positiva para Pseudomonas aeruginosa (anexo tabla 2) (16,17).

7.3.2.7 Identificación de Escherichia coli

A 10 ml. de muestra se agregó 10 ml. de Caldo Lactosado y se incubó a 36° C por 24 horas y se sembró 1 ml. de este caldo, por plaqueo, en Agar Mac Conkey y se incubó a 36° C por 24 horas.

Se aplicaron colonias (lactosa +) y se realizaron las pruebas bioquímicas de identificación. (Bacterias) correspondientes (anexo 4) (16,17).

7.4 DISEÑO DE LA INVESTIGACION

De la información proporcionada por el departamento de Servicios de Salud, se logró determinar que en Guatemala existen únicamente 5 laboratorios que manufacturan emulsiones antiacnéicas y protectores para la piel de aplicación tópica; por lo que se evaluaron cuatro muestras diferentes de cada laboratorio haciendo un total de 20 muestras, asegurándose que cada muestra fuera de diferente lote.

Por lo tanto el muestreo se efectuó por conveniencia y el análisis de datos fue descriptivo.

8. RESULTADOS

De las 20 muestras (100%) de emulsiones antiacnéicas y protectores para la piel muestreadas al azar, que fueron sometidas al recuento aeróbico en placa; se encontraron 4 muestras (20%) marca de que sobrepasan los límites microbianos establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos USP XXII (10 UFC/ml.) (Tabla # 1. Gráfica #1 y Gráfica # 2).

En el caso de el recuento aeróbico en placa para hongos y levaduras el total de las muestras (100%) presentaron recuentos menores de 10 UFC/ml. (Tabla #1).

También se evaluó la presencia de Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa y Escherichia coli, resultado para ésta prueba todas las muestras analizadas (100%) negativas (Tabla # 1).

9. DISCUSION DE RESULTADOS

Se analizaron 20 muestras de emulsiones antiacnéicas y protectores para la piel, que fueron sometidos a un conteo en placa, de esta manera se descartaron 4 muestras (20%), que pertenecen a un sólo laboratorio y que presentaron conteos superiores a 100 UFC.ml. de muestra, donde se obtuvo en primer lugar evidencia del incumplimiento de buenas prácticas de manufactura por parte de los laboratorios fabricantes, esto provoca el deterioro de sus productos ya que es requisito indispensable el cumplimiento de las mismas para garantizar la óptima calidad de un producto.

Entre los factores que pudieron influir en la contaminación de los productos evaluados se encuentran: condiciones del área (higiene, control de humedad, temperatura, estructura física del área de producción), limpieza y desinfectación del equipo utilizado en la manufactura, condiciones de salud de los operarios, calidad de la materia prima, material de empaque, condiciones de almacenamiento antes y después de salir al mercado.

Los laboratorios que no cumplen con elaborar productos de óptima calidad microbiológica, ponen en alto riesgo la salud de los usuarios y eso podría acarrear infecciones sobreagregadas.

Estos resultados mostraron que el 80% de las casas farmacéuticas nacionales que producen antiacnéicos y protectores para la piel cumplen con los requerimientos microbiológicos que son necesarios para brindar al consumidor un producto de buena calidad.

10. CONCLUSIONES

- 10.1 De las 20 muestras de emulsiones antiacnéicas y protectoras de la piel sometidas al conteo aeróbico en placa, 4 muestras (20%), presentaron conteos superiores a las permitidas por la Farmacopea de los Estados Unidos USP XXII.
- 10.2 16 muestras (80%), de las emulsiones antiacnéicas y protectoras para la piel, cumplen con los requerimientos microbiológicos exigidos por la Farmacopea de los Estados Unidos USP XXII; para el recuento aeróbico en placa.
- 10.3 De las 20 muestras (100%), analizadas no se encontraron microorganismos patógenos: Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa y Escherichia coli.
- 10.4 De las 20 muestras (100%) a las que se les evaluó el recuento aeróbico en placa para los hongos y levaduras todas cumplen con los requerimientos exigidos por la Farmacopea UPS XXII UFC/ml.).

11. RECOMENDACIONES

- 11.1 Exigir a los laboratorios fabricantes, el cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura, para garantizar la calidad de sus productos ya que los productos contaminados con microorganismos pueden interferir adversamente en la salud de quien los utiliza.
- 11.2 Es necesario que se realicen otros estudios donde se evalué la calidad microbiológica para otro tipo de emulsiones y productos no estériles.
- 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 que puede garantizarse en mejor forma la calidad de los productos autorizados para su comercialización en Guatemala.

12. REFERENCIAS

1. Liter M. Farmacología Experimental y Clínica. 6ta. Ed. Buenos Aires: 1953 p. (p. 1637-1368).
2. Osol Hover. Remington's Pharmaceutical Sciences. XVI. Ed. Mack Publishing Co. 1980. (pp. 310-360).
3. Helman J. Farmacotecnia Teórica y Práctica, México: Continental, 1981 Vol II. (p. 510).
4. Rusell A. Pharmaceutical Microbiology. London: Blackwall Scientific Publications: 1976. 325 p. (p. 310-311).
5. Lachman, León et. al. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 2nd. edit. Lex an Febrige, 1976 (p. 184-187).
6. Antillón S. La Importancia del Control Microbilógico en la Industria Farmacéutica Guatemalteca, Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). 1981. 106 p.
7. Velázquez GC. Efectividad de Preservantes antimicrobianos en Suspensiones Antiácidas Locales o no sistemáticas. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). 1991. 66 p.
8. Muñoz JJ. Evaluación de la Eficacia de Preservantes Químicos utilizados en Lociones para manos, elaboradas en Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). 1990. 52 p.
9. Yat Al. Evaluación de la Calidad de Parentales Tipo Solución de Gran Volumen. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (tesis de graduación). 1993. 39 p.

10. Cordón RM. Evaluación de la Efectividad de Preservantes Antimicrobianos en Champú de Bebé Fabricado en Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). 1990. 45 p.
11. Higueros HI. Evaluación de la Eficacia de Preservantes Antimicrobianos en Jabones Líquidos de Tocador elaborado en Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). 1992. 46 p.
12. 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. 60 p.
13. Kalling L. et al. Microbiological Contaminations of Medical Preparations. Acta Pharmaceutica. Suecia: 1996. 287 p.
14. Hurtado R. et al. Contaminación Microbiológica de Medicamentos Revista Médica de Chile. 1974. 50 p. (p. 102).
15. Organización Mundial de la Salud. Problemas de salud previsibles para el proceso 1978-1983. Crónicas de la OMS, Acta oficial # 233, 1977. 131 p. (p. 31).
16. The United States Pharmacopea. XXII ed. United States: Mack, 1984. 1983 p. (1156-1160).
17. Departamento de Microbiología. Manual de Prácticas de Laboratorio del curso de Control de Calidad de Alimentos Medicamentos y Cosméticos. Guatemala. USAC. doc. tec. 1992. 80 p. (50-59, 70-78).
18. Dony J, Gerardo P. La contaminación Microbienne des Medicaments at l'etablissement de norme de qualité bacteriologique. Joune Pharmaceutique. 1968. 19 p.

19. De la Peña AM. Contribuciones al estudio de la situación de control de calidad de medicamentos de la industria farmacéutica de Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (tesis de graduación, Facultad de Ciencia Química y Farmacia). 1977. 80 p. (p. 60-77).
20. Hoover J. Dispensing of Medication. VIII edit. United States: Mack, publishing: 1976. (p. 190).
21. Lissant J. Emulsions and Emulsion Technology. United States Marcel Dekker inc. Part I. 1974. (p. 252-279. 292).
22. Departamento de Farmacia Operatoria. Manual de Práctica de Laboratorio del curso Farmacotecnia. Guatemala. USAC. doc. tec. 1991. 164 p. (118-140).
23. Colombo B. Control of Physical Properties in Pharmaceutical Forms. United States: Organizaciones Editoriales Médico Farmacéutica, 1976. (p. 31-32).
24. Goodman G. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 7 ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 1986. 1725 p. (904-905, 1496-1497).
25. Comité de Productos Farmacéuticos, Guilini. Antacid compounds. Federal Republic of Germany. Guilini Chemie CMbH, GBpC, 1981. 39 p. (22-26).
26. Koneman E. Diagnostic Microbiology. 3 ed. Philadelphia: J.B. Lippincot Company, 1988. 84 p. (p. 66, 578, 579).
27. Comisión Guatemalteca de Normas (CONAGOR). Ministerio de Economía. Catálogo, 1984. Guatemala. 38 p. (p. 1-4).
28. Pelczar M. Elementos de Microbiología. México: McGraw Hill, 1988. 754 p. (203-203, 396-430).

29. Brock T., Smith D. Madigan Microbiología. 4 ed. México: Editorial Hispanoamericana, 1987. (p. 528, 675, 735-738, 649).
30. Zinsser H. Microbiology. 18 ed. trad. México: Editorial Médica Panamericana, 1986. 1452 p. (p. 697, 523, 727, 712).
31. Jawetz E, Melnick J, Adelberg E. Microbiología Médica. 15 ed. México: El Manual Moderno S.A. de C.V. 1983, 583 p. (195, 239, 240).
32. Conart F. Micología. Cochero F. trad. México: Nueva Editorial Interamericana, 1972. 592 p. (462,426).

13. ANEXOS

CUADRO No. 1

Método y mínimo de células viables aceptadas por la Farmacopea de los Estados Unidos (USF) XXII.

Preparación	Método	Tiempo Solución	Dilución mínima 1	UFC
Solución	Dilución acuosa	1 min.	10	100/ml
Jarabes	Filtración	1 min.	10	10/ml
Suspensiones	Dilución acuosa	4-5 min.	10	100/ml
Tabletas Cápsulas	Dilución acuosa	cerca de 60 min.	10	50/uni
Supositorios	Dilución acuosa	5 min.	10	1000/gr
Crema y Ungüentos	Dilución acuosa		10	10/ml

(16).

CUADRO No. 2

Características de Staphylococcus aureus.

Medio de Cultivo	Características. Morfológicas.	Tinción de Gram
Agar Vogel	Colonias negras rodeadas	cocos Gram
Johnson	de una zona amarilla	positivo en racimo
Monitol	Colonias amarillas rodeada de una zona amarilla	cocos Gram positivo en racimo
Coagulación: Positivo.		

(30,31).

CUADRO No. 3

Características de Pseudomonas aeruginosa.

Medio de Cultivo	Morfología colonial	Gram	Oxidasa
Agar Cetrimida	colonias verde azul	Gram Negativo.	

(30)

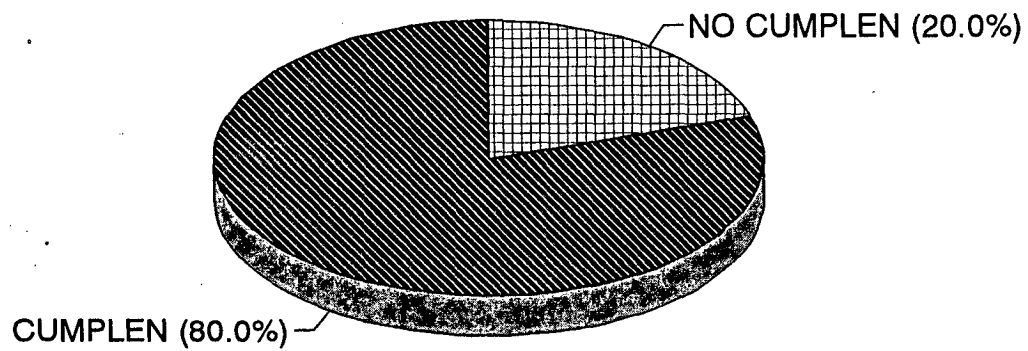
Tabla 1
 Conteo Aeróbico total en las muestras de Emulsiones
 Antiacnéicas y Protectores para la piel

	Marca # de Muestras	Conteo Total (UFC/ml) Bacterias	Mohos y Levaduras	Bacterias Identificados		
				A	B	C
A	01	<10	<10	-	-	-
	02	<10	<10	-	-	-
	03	<10	<10	-	-	-
	04	<10	<10	-	-	-
	05	<10	<10	-	-	-
B	06	<10	<10	-	-	-
	07	<10	<10	-	-	-
	08	<10	<10	-	-	-
C	09	<10	<10	-	-	-
	10	<10	<10	-	-	-
	11	<10	<10	-	-	-
	12	<10	<10	-	-	-
D	13	1.4×10^3	<10	-	-	-
	14	1.7×10^3	<10	-	-	-
	15	1.3×10^3	<10	-	-	-
	16	1.0×10^3	<10	-	-	-
E	17	<10	<10	-	-	-
	18	<10	<10	-	-	-
	19	<10	<10	-	-	-
	20	<10	<10	-	-	-

A= *Staphylococcus aureus*B= *Escherichia coli*C= *Pseudomona sp*

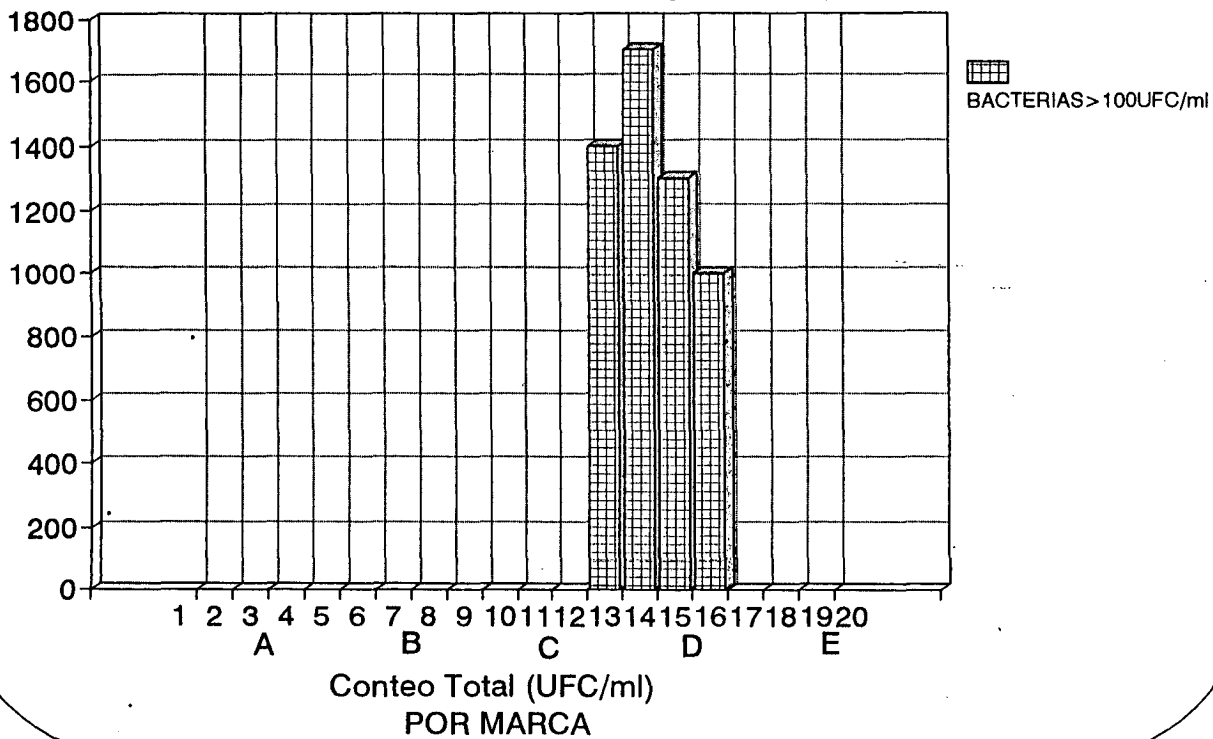
GRAFICA #1

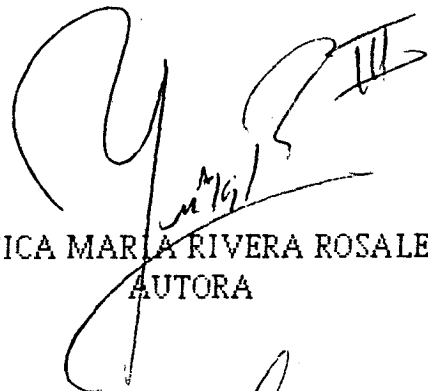
Conteo Aeróbico total en las muestras
de Emuls. Antiacnéic. y Prot. para Piel



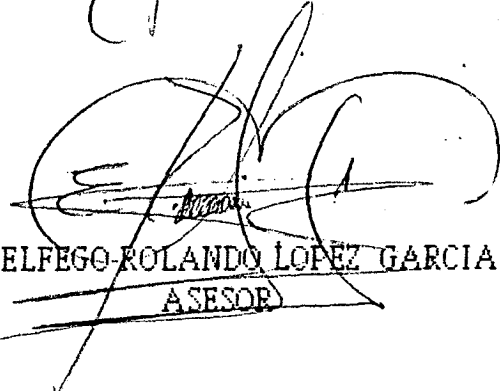
GRAFICA #2

Conteo Aeróbico total en las muestras
de Emuls. Antiacnéic. y Prot. para Piel

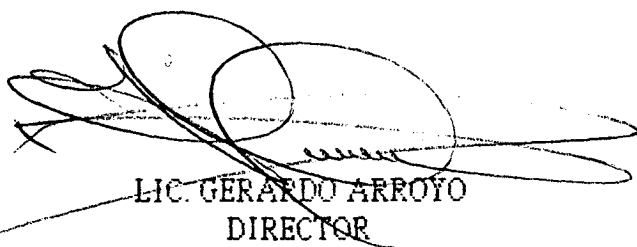




YESSICA MARIA RIVERA ROSALES
AUTORA



LIC. ELFEGO-ROLANDO LOPEZ GARCIA
ASESOR



LIC. GERARDO ARROYO
DIRECTOR



LIC. JORGE RODOLFO PEREZ FOLGAR
DECANO