

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA  
UNAN – León  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
CARRERA DE FARMACIA**



**A LA LIBERTAD POR LA UNIVERSIDAD**

**MONOGRAFÍA PARA OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADO  
QUÍMICO FARMACÉUTICO.**

**Calidad microbiológica de medicamentos no obligatoriamente estériles comercializados  
en las canastas de los mercados de la ciudad de León.**

**Enero -Abril 2012.**

**AUTORES:**

- ❖ Br. Eliane Paola Argüello Ramírez.
- ❖ Br. Rafaela Margarita Arteaga Ruiz.

**TUTOR: MSc. Gloria María Herrera**

**León, Julio 2012**

***2012 AÑO DEL BICENTENARIO Y REFUNDACION DE LA  
UNIVERSIDAD.***



## **AGRADECIMIENTO**

A nuestro Señor Dios por estar siempre a nuestro lado y poner en nuestros caminos a personas indispensables que han sido instrumento de su voluntad para alcanzar nuestros sueños.

A nuestros padres que nos han apoyado y son ejemplo de superación en nuestras vidas, dándonos siempre de su amor y comprensión para seguir en nuestra lucha continua de superación.

A nuestra tutora MSc: Gloria María Herrera por brindarnos su sabiduría enriqueciendo nuestros conocimientos y ser guía en esta labor tan fundamental para nuestro desarrollo como profesionales, dotada de mucha paciencia y comprensión para lograr la culminación de este trabajo.

Al personal del Laboratorio de Microbiología de la carrera de farmacia por su apoyo brindado en la realización de nuestro estudio.

A todos ustedes muchas gracias y que Dios les recompense grandemente.



## **DEDICATORIA**

A Dios que me dio fe, salud, sabiduría y fortaleza para salir adelante, por llevarme en el buen camino y ser la luz en cada paso de mi vida.

A mis padres por ser mis guías, por su apoyo y paciencia, por ser mis ejemplares de superación y entrega, por estar conmigo en todo momento y darme la educación necesaria y alentarme a culminar mis estudios.

A mis familiares por su aporte en la lucha continúa y su ímpetu para seguir adelante y luchar por mis objetivos.

***Eliane Paola Argüello Ramírez***



## **DEDICATORIA**

A Dios mi Señor y Padre Eterno quien me ha dado las fuerzas y sabiduría para seguir adelante sin rendirme ni mirar atrás, estando a mi lado en todo momento, siendo mi luz y mi fuente de vida.

A mis padres a quienes amo que con mucho amor y sacrificio han sabido educarme y guiarme por el buen camino, apoyándome siempre para alcanzar mis metas.

A mis familiares por estar pendiente del cumplimiento de mis metas y animarme a seguir adelante.

Y a mis sinceros amigos, personas importantes que Dios ha puesto en mi camino para apoyarme y alentarme en todo momento, brindándome sus consejos y su cariño incondicional.

***Rafaela Margarita Arteaga Ruiz.***



## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1-4
PLANTEAMIENTO DEL ROBLEMA	5
OBJETIVOS	6
MARCO TEÓRICO	7-55
-Calidad y control microbiológico	9
-Factores ambientales que afectan los medicamentos	14
-Pruebas de límite microbiano	20
-Solución amortiguadora y medios	21
-Recuento total de microorganismos aerobios	27
-Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras	33
-Examen Microbiológico de Productos No Estériles: pruebas de recuento microbiano	35
-Prueba de Promoción del Crecimiento y Aptitud del Método de Recuento	36
-Examen del producto	44
-Examen Microbiológico de Productos no Estériles: Pruebas de Microorganismos Específicos	45
-Pruebas del producto	50
-Medicamentos de venta libre	53
-Fichas de medicamentos	55
MATERIAL METODO	57
- Operacionalización de las variables	59
-Procedimiento	60
RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	61-66
CONCLUSIÓN	67-68
RECOMENDACIONES	69
BIBLIOGRAFÍA	70-73
ANEXOS	74-82



## INTRODUCCIÓN

Dentro de la industria farmacéutica existe una gran variedad de sustancias medicinales cuya finalidad es mantener o restablecer la salud del hombre. La garantía de calidad reviste una importancia especial, y esta fabricación debe seguir estrictamente métodos de preparación y procedimientos establecidos validados cuidadosamente. Por estas y otras razones, se hace indispensable el Control de Calidad Microbiológico, que asegure que los productos cumplan satisfactoriamente los requerimientos microbiológicos, farmacológicos y terapéuticos.<sup>1</sup>

Los ensayos de control sobre la contaminación microbiana deben entenderse tanto de forma cuantitativa como cualitativa. Según esto, en los medicamentos no debe haber agentes de enfermedades (especies patógenas), y el contenido de microorganismos no debe sobrepasar los valores límites definidos, para evitar variaciones de un medicamento en cuanto a su aspecto, sabor, olor, estabilidad, consistencia, descomposición, intolerancia, disminución de actividad y otros.<sup>2</sup>

Los medicamentos no obligatoriamente estériles son susceptibles a la contaminación de microorganismos tales como bacterias, mohos y levaduras tanto en el proceso de manufactura, como durante su comercialización y uso. La contaminación de los productos farmacéuticos, por microorganismos patógenos puede ocasionar infecciones o enfermedades que afecten al paciente o consumidor; esto es, debido a que uno de los varios puntos críticos de contaminación microbiana son los puestos de venta de los medicamentos entre ellos las canastas de los mercados, debido a la exposición a factores ambientales, entre ellos, calor, humedad, luz, etc.

Las acciones en salud implican, la promoción de la salud, la prevención de las enfermedades, así como la recuperación y rehabilitación de la salud de aquellos usuarios atendidos en los establecimientos proveedores de servicios, tanto públicos como privados. Pero la oportunidad que tiene un ciudadano de acceder a la compra de medicamentos de venta libre para aliviar



una dolencia, que no requiere de una visita médica ni asistir a un establecimiento de salud, facilita tanto al sistema como al consumidor el alivio de padecimientos triviales.

Es por ello, que las materias primas, los productos farmacéuticos terminados y los productos que se comercializan, deben ser sometidos a un análisis microbiológico que demuestre que cumplen con las especificaciones establecidas por los organismos oficiales, para garantizar que los productos sean adecuados para el uso al que están destinados.<sup>3</sup>

Hay un sinnúmero de estudios en los que se hace referencia a la calidad microbiológicas de fitofármacos, entre ellos tenemos:

1. En Marzo 2004; un estudio realizado en la Facultad de Ciencias Químicas, de la UNAN – LEON, con el tema ANALISIS MICROBIOLOGICO DE FITOFARMACOS NO OBLIGATORIAMENTE ESTERILIES, ELABORADOS POR EL LABORATORIO ECOLIFE Y COMERCIALIZADOS EN LA CIUDAD DE LEÓN, se obtuvieron como resultados que 7 de los 9 fármacos utilizados en este estudio cumplían con las especificaciones del ensayo de control microbiológico.<sup>4</sup>
2. Un estudio sobre el SEGUIMIENTO DE LA CALIDAD MICROBIOLOGICA DE LOS DIFERENTES TIPOS DE TE COMERCIALIZADOS EN SUPERMERCADOS DE LEON. En el 2005, de la UNAN – LEON. En este se plantea la necesidad de determinar un seguimiento de la calidad microbiológica de los diferentes tipos de té que se comercializan en los supermercados y distribuidoras de la ciudad de León (UNION, SALMAN, PALI, AHORRO), los cuales pueden poseer una flora saprofita, presencia de microorganismos patógenos en evidencia a través del control microbiológico. Para la realización de este estudio se utilizaron 75 productos, donde la muestra la constituyeron 6 de estos, de lo cual 3 son de carácter alimenticio y 3 fitofarmacéuticos, donde se obtuvo resultados satisfactorios. Los métodos utilizados fueron, método en placa, el NMP, determinación de hongos y levaduras finalizando



con tinción de gram como prueba confirmatoria, apoyados en la farmacopea alemana para productos terminados. Concluyendo que los presentes resultados muestran que existe en cierta medida una mayor grado de contaminación de los productos de origen nacional que los importados (productos de origen extranjeros) En la determinación de hongos y levaduras el mayor grado de contaminación se encontró en las muestras que en el producto de referencia, sin embargo los valores encontrados se encuentran dentro de los valores de rango para hongos y levaduras. <sup>5</sup>

3. En la UNAN-LEON, un estudio sobre DETERMINACIÓN DEL LÍMITE MICROBIOLÓGICO AL JUGO DE MORINDA CITRIFOLIA L. (NONI) CON MAYOR DEMANDA EN FARMACIAS Y/O CENTROS NATURISTAS DE LA CIUDAD DE LEÓN. ENERO 2007, en el cual se concluye que todas las muestras analizadas cumplieron con los parámetros establecidos para límite microbiano de la USP XXIV. <sup>6</sup>
4. Estudio realizado, en Enero- Febrero del 2007, en la UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA UNAN-LEON, Facultad de Ciencias Químicas, bajo el tema: DETERMINACIÓN DE LIMITE MICROBIANO EN JARABE DE CARAO (CASSIA GRANDIS L), BAJO LAS CONDICIONES EXPERIMENTALES NECESARIAS EN 10 FRASCOS DEL JARABE DE CARAO, CON MAYOR DEMANDA POR LA POBLACIÓN COMERCIALIZADA EN LOS DIFERENTES CENTROS NATURISTAS DE LA CIUDAD DE LEÓN. Presento los siguientes resultados: La presencia de bacterias Aerobias Mesofilas fue menor de 10 ufc/ml de la muestra. Al utilizar los medios selectivos para la detección de bacterias patógenas: Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus y Salmonella spp la muestra no presento crecimiento de ellas. Al finalizar el periodo de incubación de hongos y levaduras se obtuvo menos de 10 ufc/ml de jarabe de Carao. <sup>7</sup>





En Nicaragua existen leyes y Decretos, relacionadas a la venta libre de medicamentos en las que tenemos:

1. **Ley de Medicamentos y Farmacia, Ley No. 292 en su Artículo 8** “El Ministerio de Salud elabora las listas de los productos de libre venta”,
2. **Decreto No. 6-99, Reglamento de la Ley No. 292, Ley de Medicamentos y Farmacia.** El Reglamento de la Ley de Medicamentos y Farmacias amplía en los Artos. 49, 62 y 78, las disposiciones sobre medicamentos de venta libre.
  - a. **Artículo 49.-** Los puestos de venta de medicamentos, están facultados para vender productos populares y será necesario que el Responsable de este establecimiento realice un curso básico de almacenamiento y expendio de medicamentos. Los productos populares se podrán comercializar en pulperías, misceláneas, supermercados gasolineras y en cualquier tipo de comercio, a excepción de los canastos de los mercados y las ventas ambulantes, las que no podrán comercializar ningún tipo de medicamento.<sup>8</sup>

Debido que hasta el momento no se dispone de información de estudios dirigidos a realizar controles microbiológicos a medicamentos comercializados en las canastas de mercados, es por esa razón, por la que el objetivo de nuestro estudio es verificar la calidad microbiológica de los medicamentos que mayormente se comercializan en los mercados de la ciudad de León, porque como farmacéuticos debemos asegurarnos que el medicamento que llega a la población es seguro, ya que estos fármacos son sometidos a condiciones ambientales inadecuadas que pueden alterar o disminuir el efecto terapéutico y causar enfermedades adicionales a la que se quería contrarrestar o evitar con el medicamento. Siendo esta una de las razones por la cual la ley prohíbe el expendio de estos en los canastos de los mercados.



### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

¿Cumplen con la calidad microbiológica óptima los Medicamentos comercializados en las Canastas de los Mercados de la ciudad de León?



## **OBJETIVOS**

### **GENERAL**

- ❖ Determinar la calidad microbiológica de medicamentos no obligatoriamente estériles comercializados en los mercados de la ciudad de León.

### **ESPECIFICOS**

- ❖ Realizar el ensayo de Límite Microbiano de las muestras en estudio.
- ❖ Verificar las características organolépticas, así como la dureza, desintegración y pH de los medicamentos seleccionados para el estudio.
- ❖ Valorar los resultados del estudio en función de la Calidad Microbiológica.



## MARCO TEÓRICO

### CALIDAD Y CONTROL MICROBIOLÓGICO

Definición de la norma ISO 9000: “Calidad: grado en el que un conjunto de características inherentes cumple con los requisitos”.

#### Parámetros de la calidad

- **Calidad de diseño:** es el grado en el que un producto o servicio se ve reflejado en su diseño.
- **Calidad de conformidad:** Es el grado de fidelidad con el que es reproducido un producto o servicio respecto a su diseño.
- **Calidad de uso:** el producto ha de ser fácil de usar, seguro, fiable, etc.
- **El cliente es el nuevo objetivo:** las nuevas teorías sitúan al cliente como parte activa de la calificación de la calidad de un producto, intentando crear un estándar en base al punto subjetivo de un cliente. La calidad de un producto no se va a determinar solamente por parámetros puramente objetivos sino incluyendo las opiniones de un cliente que usa determinado producto o servicio.

#### El servicio de calidad al cliente

Es el conjunto de prestaciones que el cliente espera, además del producto o el servicio básico. Para dar el mejor servicio se debe considerar el conjunto de prestaciones que el cliente quiere:

- El valor añadido al producto.
- El servicio en sí.
- La experiencia del negocio.
- La prestación que otorga al cliente.<sup>9</sup>



## **CALIDAD MICROBIOLÓGICA**

Calidad es el grado de excelencia que posee un producto, en qué grado es bueno para cumplir su finalidad. Un producto será de buena calidad cuando cubra los requisitos establecidos por el cliente, reúna las características esperadas por los consumidores, se acoja a la legislación vigente e incorpore a lo largo del tiempo todas las nuevas y cambiantes exigencias.

La calidad puede medirse desde distintos puntos de vista:

- En términos sensoriales u organolépticos
- En términos de su composición química
- En términos físicos
- En términos de su microbiota , tanto cuantitativa como cualitativa

Destacan los relacionados con la calidad microbiológica, debido a su relación directa con la garantía en cuanto a salud humana. Así, destacan dos campos relacionados con la calidad microbiológica en los productos de consumo:

- La protección del consumidor frente a las enfermedades de origen microbiano, transmitidas por estos productos.
- La prevención de las alteraciones de estos productos debidas a la acción de estos microorganismos.

En este ambiente surge el término **Calidad Microbiológica**, como un elemento de evaluación de la satisfacción de los requisitos microbiológicos que debe tener un producto, tanto desde el punto de vista sanitario como comercial.



Cuando es la salud del consumidor la que está expuesta a un riesgo, la legislación es severa. Llevan a adoptar a las industrias técnicas adecuadas de manipulación, fabricación y distribución. Además, el desarrollo posterior de microorganismos indeseables, aunque no sean patógenos, pueden alterar el producto de tal manera que deje de ser apetecible, suponiendo el rechazo del consumidor. Hoy en día, hay métodos y tecnologías adecuadas para producir productos de buena calidad. Sin embargo, se siguen produciendo brotes de enfermedades por productos de consumo, sobre todo por el factor humano.

### **CONTROL MICROBIOLÓGICO:**

Para alcanzar la calidad microbiológica es necesario aplicar pasos ordenados a través de la cadena de producción. A lo largo de esta cadena pueden ir sumándose fallos que llevan a obtener un producto con características distintas a las deseadas por el consumidor y la empresa.

Por esta razón, la garantía de esta calidad se basa en el control de la presencia y multiplicación de los microorganismos en el nicho ecológico peculiar constituido por el sustrato que proporciona el producto y por el tipo de ambiente en que se conserva o mantiene. Los problemas microbiológicos suelen presentarse cuando no se alcanza el efecto deseado por el procesado o por los sistemas de conservación y esto suele ser consecuencia de errores en la manipulación o procesado. La detección de dichos errores, su rápida corrección y prevención en el futuro, son el principal objetivo de cualquier sistema de control microbiológico.

#### **❖ *Ámbito del control de calidad :***

- Control del procesado del producto
- Control de las materias primas y productos finales para asegurar que cumplen las normas o estándares establecidos.
- Control de la higiene de la línea de procesado.



❖ **Procesos para asegurar la calidad :**

- Evaluar las materias primas y los estándares del producto final.
- Diseño de la factoría
- Disposición de la línea de procesado
- Diseño de la maquinaria
- Envasado, almacenamiento y distribución

En términos microbiológicos, para asegurar la calidad, debe monitorizarse el desarrollo microbiano en las materias primas, en el procesado, en los puntos críticos de la cadena de producción y en el producto final.

**Objetivos del Control Microbiológico de Calidad :**

- Inocuidad: que no contengan patógenos o toxinas que causen trastornos
- Aceptabilidad / vida comercial: no debe contener niveles de microorganismos suficientes para convertirlo en alterado, desde el punto de vista organoléptico, en un tiempo inadmisiblemente corto.
- Estabilidad: debe tener una calidad constante cada vez que se produce, con respecto a 1 y 2.

**Criterios Microbiológicos**

Para distinguir un producto de calidad microbiológica admisible de uno de calidad inadmisible, es necesaria la aplicación de los criterios microbiológicos. Se puede emplear el número o tipo de microorganismos en o sobre el producto, para evaluar su calidad y su seguridad microbiológica.



➤ **Todo criterio microbiológico debe incluir:**

- El producto al que se le aplicará el criterio: un criterio va a ser específico para cada producto.
- Los contaminantes que vayan a preocupar en ese producto, ya sean los microorganismos o sus toxinas: pueden abarcar tanto microorganismos importantes en salud pública como los que son alterantes.
- Métodos analíticos mediante los cuales buscamos al microorganismo o a sus toxinas.
- Los planes de muestreo: cuánto muestras tomamos, cuántas analizamos.
- Los límites microbiológicos apropiados para ese producto: qué valor de recuento de microorganismos consideramos, que si el número se pasa el producto ya no tiene calidad microbiológica.

➤ **Tipos de criterios:**

- Preceptivos u obligatorios: aquel que no debe excederse nunca. Si el producto no cumple los límites establecidos por él, obliga a establecer alguna actividad correctora, incluyendo su rechazo, destrucción, reprocesado o desviación a otros productos. Son sobre todo, muy importantes para microorganismos patógenos para la salud pública.
- Consultivos: no es de cumplimiento obligatorio y permite establecer juicios de aceptabilidad y debería servir para alertar de deficiencias en el procesado, almacenamiento o distribución.

➤ **La ICMSF (*International Commission on Microbiological Specifications for Foods.*)  
Establece 3 Criterios Microbiológicos:**

- Patrón estándar o norma microbiológica: es un criterio microbiológico que forma parte de una ley o regulación. Es por tanto, un criterio preceptivo, puesto que es una





exigencia legal que deben cumplir los productos considerados y que el organismo regulador debe hacer cumplir.

- Su incumplimiento supone una violación de la ley y está sujeto a medidas punitivas por el organismo responsable. Como criterio obligatorio, siempre que sea posible, debería contener límites para los microorganismos patógenos, de relevancia para la salud pública, en el producto. Los límites de los microorganismos podrían ser necesarios cuando los métodos de detección para los patógenos son complicados o no fiables.
  - Recomendación, pauta o directriz microbiológica: es un criterio microbiológico que puede usar el fabricante o un organismo regulador para monitorizar un sistema o proceso de fabricación. Funciona como un mecanismo de alerta para señalar si las condiciones microbiológicas que prevalecen durante el proceso se encuentran en el rango normal, ayudando a determinar si las condiciones microbiológicas son aceptables o no. Es un criterio más bien consultivo y su intención es aumentar la seguridad en la realización de buenas prácticas higiénicas, aunque puede llegar a ser obligatorio, dependiendo de los microorganismos que preocupan en ese producto. Puede por tanto incluir microorganismos sin importancia directa en la salud pública.
  - Especificación microbiológica: criterio microbiológico que se aplica a un producto o a un ingrediente, para su aceptación por parte de un fabricante o un organismo público. Es decir, se aplica al comercio. Es una condición aplicada por un comprador que intenta definir la calidad microbiológica de un producto o ingrediente. La conformidad se convierte en condición de compra entre el comprador y vendedor. Por eso suele ser un criterio obligatorio, en el sentido de que si no se cumplen puede ser rechazado por el comprador o ser vendido por un precio más bajo. Se usa sobre todo en materias primas.
- **Los criterios microbiológicos se usan para :**

- Seguridad higiénica del producto



- Implementación de buenas prácticas de producción
- Mantenimiento de la calidad comercial de los productos
- Determinar la utilidad del producto para un propósito determinado

Aplicados correctamente, los criterios microbiológicos son una útil herramienta para garantizar la seguridad y calidad de los productos, que a su vez aumentan la confianza del consumidor. Los criterios ofrecen a la industria y organismos reguladores unas directrices para controlar los sistemas de procesado y si éstos son aceptados internacionalmente, pueden aceptar el libre comercio, mediante el establecimiento de normas para los requerimientos en calidad y seguridad. Pueden usarse para formular requisitos de diseño de equipos de fábricas y para indicar el estado de las materias primas y los productos terminados en cualquier fase de la cadena de producción.

➤ **Selección de los criterios microbiológicos :**

Debería establecerse un criterio microbiológico sólo cuando sea necesario y demuestre que sea necesario y práctico. La elección de una norma, suele ser un proceso complicado, debido a la gran cantidad de productos y sus distintas condiciones, diferencias químicas, microbiotas distintas.

Para establecer un criterio microbiológico y cumplir con sus objetivos, hay que tener en cuenta todos estos factores:

- Evidencia de riesgos para la salud: basados en datos epidemiológicos
- La microbiota de la materia prima: por ejemplo, es más probable encontrar un patógeno para el hombre en un alimento animal que en uno vegetal.



- El efecto del tratamiento en la microbiota: si el producto pasa un tratamiento severo, van a disminuir los microorganismos, por tanto sería absurdo buscar microorganismos que mueran con esos tratamientos.
- La presencia y consecuencias de la contaminación microbiana y/o el crecimiento de microorganismos durante las posteriores manipulaciones, almacenamiento y distribución.
- El tipo de consumidor: si el producto está destinado a una población de riesgo (ancianos, bebés.)
- El estado en el que el producto es distribuido
- Posibilidades de un uso deficiente por parte del consumidor
- Posibilidades de alteración
- En el caso de un alimento, el modo de preparación por el consumidor
- Fiabilidad de los métodos de cuantificación y detección de microorganismos y toxinas de interés.
- La relación coste / beneficio asociada a la aplicación del criterio

La ICMSF es la encargada de establecer estos puntos.<sup>10</sup>

### **FACTORES AMBIENTALES QUE AFECTAN LOS MEDICAMENTOS.<sup>11</sup>**

Las propiedades Físicas de los Medicamentos como: apariencia, tamaño, dureza, color, etc. Químicas como la estabilidad, la potencia y microbiológicas como la presencia de gérmenes, pueden en el ALMACENAMIENTO verse afectadas por factores ambientales como son la Luz, la Temperatura y la Humedad los cuales pueden denominarse como los tres (3) enemigos ambientales de los Medicamentos.

- **La luz:** Existen medicamentos que se deterioran desde el punto de vista Físico-Químico por estar en contacto directo con la luz, ya sea natural o artificial, estos medicamentos se denominan FOTOSENSIBLES. Los Medicamentos fotosensibles



generalmente vienen empacadas en blister de color rojo o ámbar, frascos color ámbar, ampollas de color ámbar. Las recomendación es que este tipo de medicamentos nunca, y por ningún motivo debe perder el empaque original de protección (ver listado de medicamentos fotosensibles).

- **La temperatura:** Es otro de los factores críticos que es necesario controlar para evitar deterioros de los medicamentos. Cada medicamento tiene un límite de temperatura hasta el cual resiste sin deteriorarse, este requisito debe estar indicado en el empaque del producto. Los medicamentos sensibles a la temperatura reciben el nombre de TERMOSENSIBLES. Se hace necesario controlar este factor en el área de ALMACENAMIENTO con el objeto de evitar que se deterioren y que al final tengamos un producto que ya ha perdido su potencia o que, peor aún, ya tiene otros productos que pueden ser tóxicos para el organismo.

Las temperaturas de almacenamiento son:

- Temperatura ambiente controlada:

Rango entre 15-30°C, dependiendo del sitio geográfico en donde se localice la farmacia.

- Refrigeración:

Temperatura comprendida entre 2°C y 8°C, algunos Medicamentos que deban almacenarse en este rango de temperatura: Vacunas, Antitoxinas, insulina, antibióticos reconstituidos.

- Fresca:

Temperatura entre 8 y 15°C. Un Medicamento que deba ser almacenado en fresco puede ser directa o alternativamente ubicado en un refrigerador en el caso del que el clima sea caliente, a menos que se especifique lo contrario en la etiqueta.

- Caliente:

Temperatura comprendida entre 30°C y 40°C. estas temperaturas resultan dañinas para la mayoría de los Medicamentos.

- Calor excesivo:



Temperatura mayor de 40°C. Medicamentos almacenados a estas temperaturas, es muy posible que ya estén deteriorados.

-Proteger de la congelación: La congelación de un producto (por debajo de 0°C.) además del peligro de quebrarse el envase se acompaña normalmente de la pérdida de la potencia, el rotulo debe traer indicaciones claras para que el producto no sea congelado.

Cuando en la etiqueta no se especifican condiciones de almacenamiento se sobre entiende que el producto debe estar protegido de todos los factores ambientales que puedan afectar su calidad, se recomienda almacenar a temperatura ambiente.

Para llevar a cabo un control adecuado de este factor es necesario colocar termómetros en los lugares más críticos como son el refrigerador y el sitio del área de almacenamiento donde la temperatura es más alta, y lo más importante es llevar un registro de estas temperaturas (tablas de registros de temperatura, humedad y cadena de frío).

- **Humedad:** La Humedad es un factor ambiental que afecta considerablemente las condiciones de estabilidad de los Medicamentos almacenados. Es muy importante controlar porque es el que genera deterioro a través de crecimiento de microorganismos como hongos y bacterias, produce reacciones químicas de oxidación de los componentes de los Medicamentos y deterioro de la forma farmacéutica del producto como ablandamiento y cambio de color (tabletas). A los medicamentos que son sensibles a la humedad se les denomina HIGROSCOPICOS.

El control de la humedad se hace con un instrumento llamado higrómetro y para ubicarlo en el área de almacenamiento se procede de igual forma que para ubicar el termómetro.



Es muy importante advertir al personal y a los usuarios de no retirar las bolsitas de Silica Gel que traen algunos medicamentos porque ella está ayudando a mantener el ambiente propicio para su conservación.

La humedad relativa máxima aceptada para el almacenamiento de los medicamentos es hasta 67%, de lo contrario se deben tomar las medidas de control pertinentes para garantizar la calidad de los medicamentos.<sup>11</sup>

- **Gases atmosféricos**<sup>12</sup>

-**Oxígeno:** favorece oxidación

-**Dióxido de carbono:** cambios en el pH de las soluciones, precipitación y formación carbonatos insolubles.

- **Oxidación**

Las reacciones de oxidación son algunas de las vías importantes para producir inestabilidad en los fármacos. Generalmente el oxígeno atmosférico es el responsable de estas reacciones conocidas como autoxidación. Los mecanismos de reacción son por lo general complejos, involucrando reacciones de iniciación, propagación, descomposición y terminación de los radicales libres.

Los productos de oxidación están electrónicamente más conjugados, por lo que los cambios en las apariencias, como el color y forma de la dosificación, son un indicio de la degradación de medicamentos.

- **Fotólisis**

La luz normal del sol o la de iluminación de interiores puede ser responsable de la degradación de algunas moléculas de fármacos. Estas son reacciones que se asocian comúnmente a las de oxidación, ya que la luz se considera el iniciador, aunque las reacciones de fotólisis no se



restringen sólo a las de oxidación. Los esteroides son los compuestos que presentan reacciones de fotoinducción en forma más común.

Uno de los ejemplos más conocidos es la fotodegradación del nitroprusiato de sodio: utilizado para el control de la hipertensión. En solución acuosa, que al exponerse a la luz normal tiene una vida media de sólo 4 horas, pero si esta misma solución se protege de la luz, es estable por un período mayor de un año.

- **Deshidratación**

La eliminación de una molécula de agua de la estructura molecular, incluye agua de cristalización que puede afectar las velocidades de absorción de las formas dosificadas.

- **Racemización**

Los cambios en la actividad óptica de una droga pueden resultar en un decremento de su actividad biológica. Los mecanismos de reacción involucran, aparentemente, un ion carbonilo intermediario que se estabiliza electrónicamente por el grupo sustituyente adjunto.

- **Incompatibilidades**

Las interacciones químicas se dan frecuentemente entre dos o más componentes de los medicamentos en la misma forma dosificada o entre los ingredientes activos y un coadyuvante farmacéutico. Muchas de estas incompatibilidades entre compuestos tienen relación con el grupo funcional amino.

- **Degradación física**

**-Polimorfismo**



A las diferentes formas cristalizadas de un mismo compuesto se les llama polimorfos. Se preparan por cristalización del fármaco a partir del uso de solventes y condiciones diferentes. Los esteroides, sulfonamidas y barbitúricos se distinguen por esta propiedad.

Cada polimorfo puede tener diferencias importantes en cuanto a sus parámetros fisicoquímicos, como la solubilidad y el punto de fusión. La conversión de un polimorfo en otro, en una forma dosificada, puede ocasionar cambios drásticos en el medicamento.

### **-Vaporización**

Algunos fármacos y sus coadyuvantes farmacéuticos poseen suficiente presión de vapor a temperatura ambiente como para su volatilización a través de los constituyentes de su envase. Esta es una de las razones para la pérdida del principio activo. La adición de macromoléculas como el polietilenglicol y celulosa micro cristalina puede ayudar a la estabilización de alguno de los compuestos.

### **-Envejecimiento**

Este es un proceso en que los cambios por desintegración o disolución de las formas dosificadas alteran las propiedades fisicoquímicas de los ingredientes inertes o el principio activo. Estos cambios son función de la edad del medicamento, trayendo consigo cambios en la biodisponibilidad.

### **-Adsorción**

Las interacciones fármaco-plástico pueden representar serios problemas cuando las soluciones intravenosas se guardan en bolsas o viales de cloruro de polivinilo: PVC. Muchos medicamentos como el Diazepam, la insulina, entre otros, han presentado gran adsorción al PVC.

### **-Degradación biológica**





Muchos medicamentos, especialmente los jarabes y los sueros glucosados, pueden sufrir degradaciones por fermentación. En el caso de los jarabes, el ataque lo causan principalmente hongos, y en el caso de los sueros las levaduras.<sup>12</sup>

## **PRUEBAS DE LÍMITES MICROBIANOS<sup>12</sup>**

Durante la preparación y realización de las pruebas, deben tomarse las precauciones asépticas necesarias para la manipulación de las muestras. A menos que se indique algo diferente, cuando el procedimiento especifica simplemente “incubar”, mantener el envase en aire que esté termostáticamente controlado a una temperatura entre 30° y 35°, durante un periodo de 24 a 48 horas. El término “crecimiento” se usa aquí con un sentido especial, es decir, para designar la presencia y supuesta proliferación de microorganismos viables.

### **Pruebas Preparatorias**

La validez de los resultados de las pruebas depende, en gran medida, de que pueda demostrarse de manera adecuada que las muestras a las que se aplican no inhiben, por sí solas, la multiplicación, bajo las condiciones de la prueba, de los microorganismos que pudieran estar presentes. En consecuencia, antes de realizar una prueba de manera periódica y según las circunstancias lo exijan posteriormente, las muestras diluidas del material que se desea analizar se deben inocular con cultivos viables de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Salmonella* separados. Esto se puede lograr agregando 1 mL de una dilución de no menos de  $10^{-3}$  de un caldo de cultivo de 24 horas del microorganismo a la primera dilución (en Solución Amortiguadora de Fosfato de pH 7,2, Medio Líquido de Digerido de Caseína y Soja, o Medio Líquido de Lactosa) del material de prueba y siguiendo el procedimiento de prueba. Si el o los microorganismos no crecen en el medio utilizado, queda invalidada esa parte del análisis y debe modificarse el procedimiento (1) mediante un aumento en el volumen de diluyente, manteniendo la misma cantidad de material de prueba, o (2) mediante la incorporación de una cantidad suficiente de agentes inactivantes adecuados en



los diluyentes, o (3) mediante una combinación apropiada de las modificaciones indicadas en (1) y (2) para permitir el crecimiento de los inóculos.

Los siguientes son ejemplos de ingredientes que pueden agregarse al medio de cultivo, y de las concentraciones respectivas, para neutralizar las sustancias inhibitoras presentes en la muestra: lecitina de soja, 0,5% y polisorbato 20, 4,0%. Como alternativa, se puede repetir la prueba según se describe en el párrafo anterior, utilizando Medio Líquido de Digerido de Caseína–Lecitina de Soja–Polisorbato 20 para demostrar la neutralización de los conservantes u otros agentes antimicrobianos presentes en el material de prueba. En aquellos casos en que el producto contenga sustancias inhibitoras y sea soluble, puede utilizarse una adaptación validada, adecuada, de uno de los procedimientos que se describen en el apartado Filtración por Membrana en Prueba de Esterilidad del Producto a Examinar en Pruebas de Esterilidad.

Si a pesar de la incorporación de agentes inactivantes apropiados y de un aumento sustancial del volumen de diluyente, aún no es posible recuperar los cultivos viables descritos anteriormente y si no es posible utilizar el método de filtración por membrana con ese artículo, puede suponerse que la imposibilidad de aislar el microorganismo inoculado es atribuible a la actividad bactericida del producto. Esta información permite deducir que no es probable que el artículo se contamine con esa determinada especie de microorganismo. Deberá realizarse un seguimiento continuo para determinar el espectro de inhibición y la actividad bactericida del artículo.

### **SOLUCIÓN AMORTIGUADORA Y MEDIOS**

Los medios de cultivo pueden prepararse como se indica a continuación, o bien pueden utilizarse medios de cultivo deshidratados, siempre y cuando una vez reconstituidos según las indicaciones del fabricante o del distribuidor, contengan ingredientes similares y constituyan medios comparables a los obtenidos con las formulas proporcionadas aquí. Para preparar medios según las formulas que se describen aquí, disolver los sólidos solubles en el agua,



utilizando calor si fuera necesario, para lograr una disolución completa y agregar soluciones de ácido clorhídrico o hidróxido de sodio en cantidades suficientes para obtener el pH deseado en el medio cuando esté listo para ser utilizado. Determinar el pH a  $25^{\circ} \pm 2^{\circ}$ .

Cuando la fórmula requiera agar, utilizar agar que no contenga más de 15% de humedad. Cuando la fórmula requiera agua, utilizar Agua Purificada.

### **Solución Amortiguadora de Fosfato de pH 7,2**

Solución Madre: Disolver 34 g de fosfato monobásico de potasio en aproximadamente 500 mL de agua en un matraz volumétrico de 1000 mL. Ajustar a un pH de  $7,2 \pm 0,1$  agregando hidróxido de sodio SR (aproximadamente 175 mL), agregar agua a volumen y mezclar. Verter en recipientes y esterilizar. Almacenar bajo refrigeración. Para su uso, diluir la Solución Madre con agua en una proporción de 1 a 800 y esterilizar.

### **Medios**

A menos que se indique algo diferente, los medios se deben esterilizar en un autoclave a  $121^{\circ}\text{C}$  y el tiempo de exposición dependerá del volumen que se quiera esterilizar.

#### **I. Medio Agar Digerido de Caseína y Soja**

Digerido Pancreático de Caseína. . . . . 15,0 g  
Digerido Papainico de Harina de Soja. . . . . 5,0 g  
Cloruro de Sodio. . . . . 5,0 g  
Agar. . . . . 15,0 g  
Agua. . . . . 1000 mL  
pH después de la esterilización:  $7,3 \pm 0,2$ .

#### **II. Medio Líquido de Digerido de Caseína y Soja**

Preparar como se indica en Medio de Digerido de Caseína y Soja en Pruebas de Esterilidad.

#### **III. Medio Agar Baird–Parker**



Digerido Pancreático de Caseína. . . . .	10,0 g
Extracto de Carne. . . . .	5,0 g
Extracto de Levadura. . . . .	1,0 g
Cloruro de Litio. . . . .	5,0 g
Agar. . . . .	20,0 g
Glicina. . . . .	12,0 g
Piruvato de Sodio. . . . .	10,0 g
Agua. . . . .	950 mL

Calentar con agitación frecuente y mantener en ebullición durante 1 minuto. Esterilizar, enfriar a una temperatura de 45° a 50 y agregar 10 mL de solución de telurito de potasio estéril (1 en 100) y 50 mL de emulsión de yema de huevo. Mezclar bien pero con suavidad y verter en placas. (Preparar la emulsión de yema de huevo desinfectando la superficie de la cáscara de los huevos, cascándolos asépticamente y transfiriendo las yemas intactas a una probeta graduada estéril. Agregar solución salina estéril SR para obtener una proporción entre la yema y la solución salina de 3 a 7. Agregar a un vaso de mezclador estéril y mezclar a alta velocidad durante 5 segundos.) pH después de la esterilización:  $6,8 \pm 0,2$ .

#### IV. Medio Agar Cetrimida

Digerido Pancreático de Gelatina. . . . .	20,0 g
Cloruro de Magnesio. . . . .	1,4 g
Sulfato de Potasio. . . . .	10,0 g
Agar. . . . .	13,6 g
Bromuro de Cetil Trimetilamonio (Cetrimida). . . . .	0,3 g
Glicerina. . . . .	10,0 mL
Agua. . . . .	1000 MI

Disolver los componentes sólidos en el agua y agregar la glicerina. Calentar, agitando frecuentemente, y mantener en ebullición durante 1 minuto para disolver. pH después de la esterilización:  $7,2 \pm 0,2$

#### V. Medio Líquido de Lactosa

Extracto de Carne. . . . .	3,0 g
----------------------------	-------



Digerido Pancreático de Gelatina. . . . .	5,0 g
Lactosa. . . . .	5,0 g
Agua. . . . .	1000 mL

Enfriar tan rápido como sea posible después de la esterilización pH después de la esterilización:  $6,9 \pm 0,2$ .

VI. Medio Liquido de Selenito–Cistina

Digerido Pancreático de Caseína. . . . .	5,0 g
Lactosa. . . . .	4,0 g
Fosfato de Sodio. . . . .	10,0 g
Selenito Acido de Sodio. . . . .	4,0 g
L-Cistina. . . . .	10,0 mg
Agua. . . . .	1000 mL

pH final:  $7,0 \pm 0,2$ .

Mezclar y calentar para lograr la disolución. Calentar en vapor fluente durante 15 minutos. No esterilizar.

VII. Medio Agar Xilosa Lisina Desoxicolato

Xilosa. . . . .	3,5 g
L-Lisina. . . . .	5,0 g
Lactosa. . . . .	7,5 g
Sacarosa. . . . .	7,5 g
Cloruro de Sodio. . . . .	5,0 g
Extracto de Levadura. . . . .	3,0 g
Rojo de Fenol. . . . .	80 mg
Agar. . . . .	13,5 g
Desoxicolato de Sodio. . . . .	2,5 g
Tiosulfato de Sodio. . . . .	6,8 g
Citrato Férrico Amónico. . . . .	800 mg
Agua. . . . .	1000 mL

pH final:  $7,4 \pm 0,2$ .



Calentar la mezcla de sólidos y agua, agitando por rotación suave, apenas hasta el punto de ebullición. No sobrecalentar ni esterilizar. Transferir de inmediato a un baño de agua mantenido aproximadamente a 50° y verter en placas en cuanto el medio se haya enfriado.

VIII. Medio Agar MacConkey

Digerido Pancreático de Gelatina. . . . .	17,0 g
Digerido Pancreático de Caseína. . . . .	1,5 g
Digerido Péptico de Tejido Animal. . . . .	1,5 g
Lactosa. . . . .	10,0 g
Mezcla de Sales Biliares. . . . .	1,5 g
Cloruro de Sodio. . . . .	5,0 g
Agar. . . . .	13,5 g
Rojo Neutro. . . . .	30 mg
Cristal Violeta. . . . .	1,0 mg
Agua. . . . .	1000 mL

Llevar a ebullición la mezcla de sólidos y agua, y mantener durante 1 minuto para disolver. pH después de la esterilización: 7,1 ± 0,2.

IX. Medio Agar Sabouraud Dextrosa

Dextrosa. . . . .	40 g
Mezcla de partes iguales de Digerido Péptico de Tejido Animal y Digerido Pancreático de Caseína. . . . .	10 g
Agar. . . . .	15 g
Agua. . . . .	1000 mL

Mezclar y llevar a ebullición para lograr la disolución. pH después de la esterilización: 5,6 ± 0,2.

**Muestreo**

Proporcionar muestras de 10 mL o 10 g para cada una de las pruebas requeridas en la monografía correspondiente.



### **Cantidad Usada para la Prueba**

A menos que se indique algo diferente, usar 10 g o 10 mL del producto a examinar, tomados con las precauciones mencionadas anteriormente. Para líquidos o sólidos en forma de aerosol, muestrear 10 envases. Para parches transdérmicos, muestrear 10 parches.

Se puede reducir la cantidad a analizar de las sustancias activas que se formulan en las siguientes condiciones: la cantidad por unidad de dosificación (por ej., tableta, cápsula, inyección) es menor o iguala 1 mg o la cantidad por g o mL (para preparaciones que no se presentan en unidades de dosificación) es menor a 1 mg. En estos casos, la cantidad de la muestra a analizar no es menor que la cantidad presente en 10 unidades de dosificación o 10g o 10 mL del producto.

Para materiales que se usan como sustancias activas en los que la cantidad de la muestra es limitada o el tamaño de la partida es extremadamente pequeño (es decir, menos de 1000 mL o 1000 g), la cantidad analizada debe ser 1% de la partida a menos que se indique, o justifique y autorice una cantidad menor.

Para productos cuyo número total de entidades en una partida es menor de 200 (por ej. muestras que se usan en ensayos clínicos), el tamaño de la muestra puede reducirse a dos unidades o a una unidad si el tamaño es menor de 100.

Escoger la(s) muestra(s) aleatoriamente a partir del material a granel o de los envases disponibles de la preparación. Para obtener la cantidad requerida, mezclar los contenidos de un número suficiente de envases para proporcionar la muestra.



### **Procedimiento**

Preparar la muestra que se desea analizar con un tratamiento apropiado a sus características físicas y que no altere el número y tipo de microorganismos presentes originalmente, a fin de obtener una solución o suspensión de la totalidad o parte de la muestra que sea adecuada para el o los procedimientos de prueba que se deben llevar a cabo.

En el caso de sólidos que se disuelven en gran medida pero no totalmente, reducir la sustancia a un polvo moderadamente fino, suspenderlo en el vehículo especificado y proceder según se indica en Recuento Total de Microorganismos Aerobios y en Prueba para determinar la ausencia de *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* y Prueba para determinar la ausencia de *Salmonella spp* y *Escherichia coli*.

En el caso de muestras líquidas que consisten en una solución verdadera o una suspensión en agua o un vehículo hidroalcohólico que contenga menos de 30 por ciento de alcohol, y para aquellos sólidos de disolución fácil y casi total en 90 ml de Solución Amortiguadora de Fosfato de pH 7,2 o en los medios especificados, proceder según se indica en Recuento Total de Microorganismos Aerobios y en Prueba para determinar la ausencia de *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* y Prueba para determinar la ausencia de *Salmonella spp* y *Escherichia coli*.<sup>13</sup>

### **RECUESTO TOTAL DE MICROORGANISMOS AEROBIOS.**<sup>13</sup>

En el caso de muestras que son lo suficientemente solubles o translúcidas para permitir el uso del Método en Placa, usar dicho método; de lo contrario, usar el Método en Tubos Múltiples. Con cualquiera de los métodos, primero disolver o suspender 10,0 g de la muestra si es sólida, o 10 mL, medidos con exactitud, si la muestra es líquida, en Solución Amortiguadora de Fosfato de pH 7,2, Medio líquido de Digerido de Caseína y Soja o Medio Líquido de Digerido de Caseína–Lecitina de Soja-Polisorbato 20 para obtener 100 mL.





En el caso de muestras viscosas que no se puedan pipetear y transferir a esta dilución inicial de 1 : 10, diluir la muestra hasta obtener una suspensión, es decir, 1 : 50 o 1 : 100, etc., que pueda pipetearse. Realizar la prueba para determinar la ausencia de propiedades inhibidoras (antimicrobianas) según se describe en Pruebas Preparatorias antes de determinar el Recuento Total de Microorganismos Aerobios. Agregar la muestra al medio a más tardar 1 hora después de preparar las diluciones apropiadas para inoculación.

### **Método en Placa**

Diluir el líquido aun más, si fuera necesario, para que 1 mL permita obtener entre 30 y 300 colonias. Pipetear 1 mL de la dilución final y transferir a dos placas de Petri estériles. Agregar de inmediato, a cada placa, de 15 a 20 mL de Medio Agar Digerido de Caseína y Soja, previamente fundido y enfriado Aproximadamente a 45°. Cubrir las placas de Petri, mezclar la muestra con agar inclinando ligeramente o rotando suavemente las placas y dejar que el contenido se solidifique a temperatura ambiente. Invertir las placas de Petri e incubar durante 48 a 72 horas. Una vez finalizada la incubación, examinar las placas para verificar el crecimiento de microorganismos, contar el número de colonias y expresar el promedio de las dos placas en términos del número de microorganismos por g o por mL de muestra. En caso de no recuperarse colonias microbianas de las placas que representen la dilución inicial 1:10 de la muestra, expresar los resultados como “menos de 10 microorganismos por g o por mL de muestra”.

### **Método en Tubos Múltiples**

En cada uno de 14 tubos de ensayo de tamaño similar, colocar 9,0 mL de Medio Líquido de Digerido de Caseína y Soja estéril. Distribuir doce de los tubos en cuatro grupos de tres tubos cada uno. Separar un grupo de tres tubos para utilizarlo como control. Pipetear 1 mL de la solución o suspensión de la muestra y transferir a cada uno de los tres tubos de un grupo (“100”) y a un cuarto tubo (A), y mezclar. Pipetear 1 mL del tubo A y transferir al tubo



restante (B), no incluido en un grupo, y mezclar. Estos dos tubos contienen 100 mg (o 100 mL) y 10 mg (o 10 mL) de la muestra, respectivamente.

Pipetear 1 mL del tubo A y transferir a cada uno de los tres tubos del segundo grupo (“10”) y pipetear 1 mL del tubo B y transferir a cada tubo del tercer grupo (“1”). Desechar el contenido no utilizado de los tubos A y B. Cerrar bien e incubar todos los tubos. Una vez transcurrido el periodo de incubación, examinar los tubos para verificar el crecimiento de los microorganismos: los tres tubos de control se mantienen transparentes y los resultados observados en los tubos que contienen la muestra, interpretados según la Tabla 1, indican el número más probable de microorganismos por g o por mL de muestra.

**Tabla 1**

Combinaciones Observadas de Número de Tubos que Evidencian Crecimiento en cada Grupo			Número más Probable de Microorganismos por g o por ml.
N8 de mg (o ml) de Muestra por Tubo			
100 (100 ml)	10 (10 ml)	1 (1 ml)	
3	3	3	>1100
3	3	2	1100
3	3	1	500
3	3	0	200
3	2	3	290
3	2	2	210
3	2	1	150
3	2	0	90
3	1	3	160
3	1	2	120
3	1	1	70
3	1	0	40
3	0	3	95
3	0	2	60
3	0	1	40
3	0	0	25



### **Prueba para Determinar la ausencia de Staphylococcus aureus y Pseudomonas aeruginosa**

Agregar Medio Líquido de Digerido de Caseína y Soja a la muestra para obtener 100 mL, mezclar e incubar. Examinar el medio para verificar el crecimiento y, si hubiera crecimiento, utilizar un bucle de inoculación para realizar estrías con una porción del medio sobre la superficie del Medio Agar Vogel–Johnson (o Medio Agar Baird–Parker o Medio Agar Manitol Salado) y del Medio Agar Cetrimida, cada uno de ellos colocado en placas de Petri. Cubrir las placas, invertirlas e incubar. Si al examinarlas, ninguna de las placas contiene colonias con las características enumeradas en las Tablas 2 y 3 para los medios utilizados, la muestra de prueba cumple con los requisitos de ausencia de Staphylococcus aureus y Pseudomonas aeruginosa.

**-Prueba de Coagulasa (para Staphylococcus aureus)** Con la ayuda de un bucle de inoculación, transferir colonias sospechosas representativas desde las superficies de agar del Medio Agar Vogel–Johnson (o Medio Agar Baird–Parker o Medio Agar Manitol Salado) a tubos individuales, que contengan cada uno 0,5 mL de plasma de mamífero, preferentemente de conejo o caballo, con o sin aditivos adecuados. Incubar en un baño de agua a 37°, examinando los tubos a las 3 horas y posteriormente a intervalos adecuados hasta 24 horas.

Analizar los controles positivos y negativos simultáneamente con las muestras desconocidas. Si no se observa ningún grado de coagulación, la muestra cumple con los requisitos para confirmar la ausencia de Staphylococcus aureus.

**-Pruebas de Oxidasa y de Pigmentos (para determinar la ausencia de Pseudomonas aeruginosa)** Con la ayuda de un bucle de inoculación, realizar estrías de las colonias sospechosas representativas, tomadas de las superficies de agar del Medio Agar Cetrimida, sobre las superficies de agar del Medio Pseudomonas Agar para la Detección de Fluorescina y del Medio Pseudomonas Agar para la Detección de Píocianina contenidas en las placas de



Petri. Si debe transferirse un número grande de colonias sospechosas, dividir la superficie de cada placa en cuadrantes e inocular cada uno con una colonia diferente. Cubrir las placas, invertir el medio inoculado e incubar a  $35^{\circ} \pm 2^{\circ}$  durante no menos de tres días.

Examinar las superficies estriadas bajo luz UV. Examinar las placas para determinar si hay colonias presentes con las características enumeradas en la Tabla 3.

Por medio de la prueba de oxidasa, confirmar si un crecimiento de colonias sospechoso en uno o más medios corresponden a *Pseudomonas aeruginosa*. Una vez que haya tenido lugar el crecimiento de colonias, colocar o transferir las colonias a tiras o discos de papel de filtro que se han impregnado previamente con diclorhidrato de N,Ndimetil-p-fenilendiamina: si no aparece un color rosado, que se torna purpura, la muestra cumple con los requisitos de la prueba para determinar la ausencia de *Pseudomonas aeruginosa*. La presencia de *Pseudomonas aeruginosa* se puede confirmar mediante otras pruebas bioquímicas y de cultivos adecuadas, si fuera necesario.

#### **-Prueba para determinar la ausencia de *Salmonella spp* y *Escherichia coli***

Agregar a la muestra, que está contenida en un vaso adecuado, un volumen de Medio Líquido de Lactosa para obtener 100 mL e incubar. Examinar el medio para verificar el crecimiento y, si hubiera crecimiento, mezclar agitando suavemente. Pipetear porciones de 1 mL y transferir a vasos que contengan, respectivamente, 10 mL de Medio Líquido de Selenito–Cistina y de Medio Líquido de Tetrionato, mezclar e incubar durante 12 a 24 horas. (Conservar el remanente del Medio Líquido de Lactosa.)

**-Prueba para determinar la ausencia de *Salmonella Spp*.** Por medio de un bucle de inoculación, realizar estrías de los medios de selenito-cistina y de tetrionato sobre la superficie del Medio Agar Verde Brillante, del Medio Agar Xilosa Lisina Desoxicolato y del Medio Agar con Sulfito de Bismuto contenidos en placas de Petri.



Cubrir las placas, invertirlas e incubar. Al examinar las placas, si ninguna de las colonias se ajusta a la descripción que aparece en la Tabla 4, la muestra cumple con los requisitos de la prueba para determinar la ausencia del género Salmonella.

**Tabla 4**

<b>Características Morfológicas de Salmonella spp en Medio Agar Selectivo</b>	
Medio Selectivo	Morfología Característica de las Colonias
Medio Agar Verde Brillante	Pequeñas, transparentes, incoloras o de color rosado a blanco opaco (frecuentemente rodeadas por una zona de color rosado a rojo).
Medio Agar Xilosa Lisina Desoxicolato	De color rojo, con o sin centros negros.
Medio Agar con Sulfito de Bismuto	De color negro o verde.

Si se encuentran colonias de bastones Gram-negativos que se ajustan a la descripción de la **Tabla 4**, proceder con una identificación adicional transfiriendo colonias sospechosas representativas individualmente, por medio de un alambre de inoculación, a un tubo inclinado de Medio Agar–Triple Azúcar–Hierro estriando primero la superficie inclinada y luego clavando el alambre bien por debajo de la superficie. Incubar.

Si en el examen no se hallan indicios de que los tubos presentan superficies alcalinas (rojas) y fondos ácidos (amarillos), (con o sin ennegrecimiento concomitante de los fondos debido a la producción de sulfuro de hidrogeno), la muestra cumple con los requisitos de la prueba para determinar la ausencia del género Salmonella.

**Prueba para determinar la ausencia de Escherichia coli:** Con ayuda de un bucle de inoculación, hacer estrías con una porción del Medio Líquido de Lactosa restante sobre la superficie del Medio Agar MacConkey. Cubrir las placas, invertirlas e incubar. Al examinar las placas, si ninguna de las colonias se ajusta a la descripción que aparece en la Tabla 5 para



este medio, la muestra cumple con los requisitos de la prueba para determinar la ausencia de *Escherichia coli*.

**Tabla 5.**

<b>Características Morfológicas de <i>Escherichia coli</i> en Medio Agar MacConkey</b>	
Tinción Gram	Morfología Característica de las Colonias
Bacilos negativos (coco-bacilos)	De color rojo ladrillo, pueden tener una zona de bilis precipitada alrededor

Si se encuentran colonias que se ajustan a la descripción que aparece en la Tabla 5, proceder con una identificación adicional transfiriendo las colonias sospechosas individualmente, por medio de un bucle de inoculación, a la superficie de Medio Agar Levine con Eosina–Azul de Metileno colocado en placas de Petri. Si debe transferirse un número grande de colonias, dividir la superficie de cada placa en cuadrantes y sembrar cada uno de ellos con una colonia diferente. Cubrir las placas, invertirlas e incubar. Al examinarlas, si ninguna de las colonias exhibe un brillo metálico característico bajo luz reflejada y si ninguna de ellas presenta una apariencia negro azulada bajo luz transmitida, la muestra cumple con los requisitos de la prueba para determinar la ausencia de *Escherichia coli*. La presencia de *Escherichia coli* se puede confirmar mediante otras pruebas adicionales bioquímicas y de cultivos adecuadas, si fuera necesario.<sup>13</sup>

### **RECUESTO TOTAL COMBINADO DE HONGOS FILAMENTOSOS Y LEVADURAS.<sup>13</sup>**

Proceder como se indica en el Método en Placa en Recuento Total de Microorganismos Aerobios, excepto que se debe utilizar la misma cantidad de Medio Agar Sabouraud Dextrosa o Medio Agar Papa.



Tabla 2.

Características Morfológicas de Staphylococcus aureus en Medio Agar Selectivo		
Medio Selectivo	Morfología Característica de las Colonias	Tinción de Gram
Medio Agar Vogel-Johnson	Negro, rodeado de una zona amarilla.	Cocos positivos (en grupos)
Medio Manitol Agar Salado	Colonias amarillas con zonas amarillas.	Cocos positivos (en grupos)
Medio Agar Baird-Parker	Negro, brillante, rodeado de zonas transparentes de 2 mm a 5 mm.	Cocos positivos (en grupos)

Tabla 3

Características Morfológicas de Pseudomonas aeruginosa en Medio Agar Selectivo y de Diagnostico				
Medio Selectivo	Morfología Característica de las Colonias	Fluorescencia en Luz UV	Prueba de Oxidasa	Tinción de Gram
Medio Agar Cefrimida	Generalmente verdoso	Verdoso	Positivo	Bacilos negativos
Medio Agar Pseudomonas para la Detección de Fluorescina	Generalmente de coloro a amarillento	Amarillento	Positivo	Bacilos negativos
Medio Agar Pseudomonas para la Detección de Píocianina	Generalmente verdoso	Azul	Positivo	Bacilos negativos

Dextrosa, en lugar de Medio de Digerido de Caseína y Soja y se deben incubar las placas de Petri invertidas durante 5 a 7 días a una temperatura de 20° a 25°.

### Repetición de la Prueba

A fin de confirmar un resultado dudoso mediante cualquiera de los procedimientos descritos en las pruebas anteriores después de su aplicación a una muestra de 10,0 g, puede realizarse una nueva prueba en una muestra de 25 g del producto. Proceder como se indica en Procedimiento teniendo en cuenta que la muestra es más grande.<sup>13</sup>



## **EXAMEN MICROBIOLÓGICO DE PRODUCTOS NO ESTÉRILES: PRUEBAS DE RECUENTO MICROBIANO.<sup>13</sup>**

Las pruebas han sido diseñadas principalmente para determinar si una sustancia o preparación cumple con alguna especificación establecida de calidad microbiológica. Si se emplean con tales propósitos, seguir las instrucciones que se indican a continuación, incluyendo el número de muestras a tomar, e interpretar los resultados según se indica más abajo.

Los métodos no aplican a productos que contengan microorganismos viables como ingredientes activos. Pueden utilizarse procedimientos microbiológicos alternativos, incluyendo métodos automatizados, siempre que se haya demostrado que equivalen al método farmacopeico.

### **Procedimientos Generales**

Realizar la determinación en las condiciones requeridas para evitar la contaminación microbiana extrínseca del producto a examinar. Las precauciones a tomar para evitar la contaminación deben ser tales que no afecten a ningún microorganismo que deba detectarse en esta prueba.

Si el producto a examinar posee actividad antimicrobiana, ésta debe removerse o neutralizarse en la medida de lo posible. Si se usan inactivadores para este fin, se debe demostrar su eficacia y ausencia de toxicidad para los microorganismos. Si se emplean sustancias tensoactivas en la preparación de la muestra, se debe demostrar su ausencia de toxicidad en microorganismos y compatibilidad con cualquier inactivador usado.





### **Métodos de Recuento**

Usar, según se indica, el método de Filtración por Membrana o uno de los Métodos de Recuento en Placa. El Método del Número Más Probable (NMP) es generalmente el método de recuento microbiano menos exacto; sin embargo, para algunos grupos de productos con biocarga muy baja, puede resultar el método más apropiado.

La elección del método se basa en factores tales como la naturaleza del producto y el límite de microorganismos requerido. El método seleccionado debe permitir que se someta a prueba un tamaño de muestra suficiente para juzgar el cumplimiento con la especificación. Se debe establecer la aptitud del método seleccionado.<sup>13</sup>

### **PRUEBA DE PROMOCIÓN DEL CRECIMIENTO Y APTITUD DEL MÉTODO DE RECuento.**<sup>13</sup>

#### **-Consideraciones Generales**

Se debe establecer la aptitud de la prueba para detectar microorganismos en presencia del producto a examinar. Se debe confirmar la aptitud si se introdujera un cambio en la ejecución de la prueba o en el producto que pudiera afectar los resultados de la prueba.

#### **-Preparación de Cepas de Prueba**

Usar suspensiones estables estandarizadas de cepas de prueba o preparar según se indica más abajo. Las técnicas de mantenimiento de cultivos de lote de siembra (sistemas de lote de siembra) se usan para que los microorganismos viables empleados para inoculación correspondan a no más de 5 repiques desde el lote de siembra maestro original. Cultivar, por separado, cada cepa de prueba de bacterias y hongos filamentosos según se indica en la Tabla 6.



Tabla 6

Microorganismo	Preparación de Cepas de Prueba	Promoción del Crecimiento		Aptitud del Método de Recuento en Presencia del Producto	
		Recuento Total de Microorganismos Aerobios	Recuento Total de Hongos Filamentosos y Levaduras	Recuento Total de Microorganismos Aerobios	Recuento Total de Hongos Filamentosos y Levaduras
<i>Staphylococcus aureus</i> por ejemplo ATCC 6538, NCIMB 9518, CIP 4.83 o NBRC 13276	Agar Digerido de Caseína y Soja o Caldo Digerido de Caseína y Soja 30°–35° 18–24 horas	Agar Digerido de Caserna y Soja y Caldo Digerido de Caseína y Soja ≤ 100 ufc 30°–35° ≤ 3 días		Agar Digerido de Caseína y Soja/ NMP Caldo Digerido de Caseína y Soja ≤ 100 ufc 30°–35° ≤ 3 días	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> por ejemplo ATCC 9027, NCIMB 8626, CIP 82.118 o NBRC 13275	Agar Digerido de Caseína y Soja o Caldo Digerido de Caseína y Soja 30°–35° 18–24 horas	Agar Digerido de Caseína y Soja y Caldo Digerido de Caseína y Soja ≤ 100 ufc 30°–35° ≤ 3 días		Agar Digerido de Caseína y Soja/ NMP Caldo Digerido de Caseína y Soja ≤ 100 ufc 30°–35° ≤ 3 días	
<i>Bacillus subtilis</i> por ejemplo ATCC 6633, NCIMB 8054, CIP 52.62 o NBRC 313	Agar Digerido de Caseína y Soja o Caldo Digerido de Caseína y Soja 30°–35° 18–24 horas	Agar Digerido de Caseína y Soja y Caldo Digerido de Caseína y Soja ≤ 100 ufc 30°–35° ≤ 3 días		Agar Digerido de Caseína y Soja/ NMP Caldo Digerido de Caseína y Soja ≤ 100 ufc 30°–35° ≤ 3 días	
<i>Candida albicans</i> por ejemplo ATCC 10231, NCPF 3179, IP 48.72 o NBRC 1594	Agar Sabouraud Dextrosa o Caldo Sabouraud Dextrosa 20°–25° 2–3 días	Agar Digerido de Caseína y Soja ≤ 100 ufc 30°–35° ≤ 5 días	Agar Sabouraud Dextrosa ≤ 100 ufc 20°–25° ≤ 5 días	Agar Digerido de Caseína y Soja ≤ 100 ufc 30°–35° ≤ 5 días NMP: no aplica	Agar Sabouraud Dextrosa ≤ 100 ufc 20°–25° ≤ 5 días
<i>Aspergillus niger</i> por ejemplo ATCC 16404, IMI 149007, IP 1431.83 o NBRC 9455	Agar Sabouraud Dextrosa o Agar Papa Dextrosa 20°–25° 5–7 días o hasta alcanzar una buena esporulación	Agar Digerido de Caseína y Soja ≤ 100 ufc 30°–35° ≤ 5 días	Agar Sabouraud Dextrosa ≤ 100 ufc 20°–25° ≤ 5 días	Agar Digerido de Caseína y Soja ≤ 100 ufc 30°–35° ≤ 5 días NMP: no aplica	Agar Sabouraud Dextrosa ≤ 100 ufc 20°–25° ≤ 5 días



### **Control Negativo**

Para verificar las condiciones de prueba, realizar un control negativo utilizando el diluyente seleccionado en lugar de la preparación de prueba. No debe presentarse crecimiento de microorganismos.

### **Promoción del Crecimiento de los Medios**

Analizar cada partida de medio listo para usar y cada partida de medio preparada a partir de medio deshidratado o de los ingredientes indicados.

### **Aptitud del Método de Recuento en Presencia del Producto**

#### **Preparación de la Muestra**

El método para preparar la mezcla depende de las características físicas del producto a examinar. Si ninguno de los procedimientos que se describen a continuación resultara satisfactorio, se debe desarrollar un procedimiento alternativo adecuado.

**-Productos Solubles en Agua:** Disolver o diluir (por lo general se prepara una dilución 1 en 10) del producto a examinar en Solución Amortiguada de Cloruro de Sodio–Peptona de pH 7,0, en Solución Amortiguadora de Fosfato de pH 7,2 o en Caldo Digerido de Caseína y Soja. Si fuera necesario, ajustar a un pH de 6 a 8. Preparar diluciones adicionales, si fuera necesario, con el mismo diluyente.

**-Productos No Grasos Insolubles en Agua:** Suspender el producto a analizar (por lo general se prepara una dilución 1 en 10) en Solución Amortiguada de Cloruro de Sodio–Peptona de Ph 7,0, en Solución Amortiguadora de Fosfato de pH 7,2 o en Caldo Digerido de Caseína y Soja. Se puede añadir un agente tensoactivo, tal como 1 g por L de polisorbato 80, para favorecer la suspensión de sustancias poco humectables. De ser necesario, ajustar a un pH de 6 a 8. Preparar diluciones adicionales, si fuera necesario, con el mismo diluyente.



**-Productos Grasos:** Disolver en miristato de isopropilo esterilizado por filtración o mezclar el producto a examinar con la cantidad mínima necesaria de polisorbato 80 estéril u otro reactivo tensoactivo estéril no inhibitorio que se calienta, si fuera necesario, a no más de 40° o, en casos excepcionales, a no más de 45°. Mezclar cuidadosamente y, si fuera necesario, mantener la temperatura en un baño de agua. Agregar una cantidad suficiente del diluyente seleccionado precalentado para obtener una dilución 1 en 10 del producto original. Mezclar cuidadosamente, mientras la temperatura se mantiene durante el menor tiempo necesario para la formación de una emulsión.

Se puede preparar una serie de diluciones decuplas empleando el diluyente seleccionado que contenga una concentración adecuada de polisorbato 80 estéril u otro agente tensoactivo estéril no inhibitorio.

**-Fluidos o Sólidos en Forma de Aerosol:** Transferir el producto asépticamente a un aparato con filtro de membrana o un contenedor estéril para muestreo posterior. Usar el contenido completo o una cantidad definida de dosis fijas de cada envase analizado.

**-Parches Transdérmicos:** Retirar las laminas protectoras (“cubiertas de protección”) de los parches Transdérmicos y colocarlas, con el adhesivo hacia arriba, en placas de vidrio o plástico estériles. Cubrir la superficie adhesiva con un material poroso estéril adecuado (por ej., gasa estéril) para prevenir que los parches se peguen unos a otros y transferirlos a un volumen adecuado del diluyente seleccionado que contenga inactivadores tales como polisorbato 80 y/o lecitina. Agitar la preparación vigorosamente por lo menos durante 30 minutos.



### **Inoculación y Dilución**

Agregar a la muestra, preparada según las instrucciones previas, y a un control (sin incluir material de la prueba) un volumen suficiente de suspensión microbiana para obtener un inóculo de no más de 100 ufc. El volumen de la suspensión del inóculo no debe exceder del 1% del volumen del producto diluido.

Para demostrar una recuperación microbiana aceptable del producto, se debe usar el factor de dilución más bajo posible de la muestra preparada para la prueba. Si esto no fuera posible debido a la actividad antimicrobiana o la baja solubilidad, deben desarrollarse otros protocolos adecuados. Si la inhibición del crecimiento por la muestra no puede evitarse de cualquier otra manera, la alícuota de suspensión microbiana puede agregarse después de la neutralización, la dilución o la filtración.

### **Neutralización/ Eliminación de la Actividad Antimicrobiana**

Comparar el número de microorganismos recuperados a partir de la muestra preparada, diluida según se indica en Inoculación y Dilución e incubada siguiendo el procedimiento descrito en Recuperación de Microorganismos en Presencia del Producto, con el número de microorganismos recuperados a partir de la preparación de control.

Si se inhibe el crecimiento (reducción en un factor mayor de 2), modificar el procedimiento para la prueba de recuento particular con el objeto de asegurar la validez de los resultados. La modificación del procedimiento puede incluir, por ejemplo:

- (1) Un aumento en el volumen del diluyente o medio de cultivo.
- (2) Incorporación de agentes neutralizantes generales o específicos en el diluyente.
- (3) Filtración por membrana.
- (4) Una combinación de todas las medidas anteriores.



**-Agentes Neutralizantes:** Los agentes neutralizantes pueden usarse para neutralizar la actividad de los agentes antimicrobianos (ver la Tabla 2). Pueden añadirse al diluyente seleccionado o al medio, preferentemente antes de la esterilización. Si se usan, se debe demostrar su eficacia y la ausencia de toxicidad para microorganismos mediante un blanco con neutralizador y sin el producto.

**Tabla 2. Agentes Neutralizantes Comunes/Métodos para Sustancias de Interferencia**

Sustancia de Interferencia	Agentes Neutralizante Potenciales/Método
Glutaraldehido, mercuriales	Sulfito ácido de sodio (Bisulfito de sodio)
Fenolicos, alcohol, aldehídos, Sorbato	Dilución
Aldehídos	Glicina
Compuestos de amonio cuaternario (CAC), parahidroxibenzoatos (parabenos), bis-biguanidas	Lecitina
CAC, yodo, parabenos	Polisorbato
Mercuriales	Tioglicolato
Mercuriales, halógenos, aldehídos	Tiosulfato
EDTA (edetato)	Iones de Mg o Ca

Si no se encuentra un método de neutralización adecuado, puede suponerse que la imposibilidad de aislar el microorganismo inoculado es atribuible a la actividad microbicida del producto.

Esta información permite deducir que no es probable que el artículo se contamine con esa determinada especie de microorganismo. No obstante, es posible que el producto inhiba solamente algunos microorganismos especificados en este capítulo pero que no inhiba otros no incluidos entre las cepas de prueba o aquellos para los cuáles éstas no son representativas. En consecuencia, realizar la prueba con el factor de dilución más alto compatible con el crecimiento microbiano y el criterio de aceptación específico.



### **Recuperación de Microorganismos en Presencia del Producto**

Para cada uno de los microorganismos en la lista, realizar pruebas individuales. Contar solo los microorganismos de la cepa de prueba agregada.

**-Filtración por Membrana:** Usar filtros de membrana con un tamaño nominal de poro no mayor de 0,45 mm. Escoger el tipo de material del filtro de manera que la eficiencia en la retención de bacterias no se vea afectada por los componentes de la muestra a investigar. Usar un filtro de membrana para cada uno de los microorganismos mencionados.

Transferir una cantidad adecuada de la muestra preparada según se indica en Preparación de la Muestra, Inoculación y Dilución y Neutralización/Eliminación de la Actividad Antimicrobiana (que preferiblemente representen 1 g del producto, o menos si se espera un gran número de ufc) al filtro de membrana, filtrar inmediatamente y enjuagar el filtro de membrana con un volumen adecuado de diluyente.

Para determinar el recuento total de microorganismos aerobios (RTMA), transferir el filtro de membrana a la superficie del Agar Digerido de Caseína y Soja. Para determinar el recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras (RTCHL), transferir la membrana a la superficie del Agar Sabouraud Dextrosa. Incubar las placas según se indica en la Tabla 1. Realizar el recuento.

**-Métodos de Recuento en Placa:** Aplicar los métodos de recuento en placa al menos por duplicado para cada medio y usar el recuento medio del resultado. Método de Vertido en Placa—Para placas de Petri de 9 cm de diámetro, agregar a la placa 1 mL de la muestra preparada según se indica en Preparación de la Muestra, Inoculación y Dilución y Neutralización/Eliminación de la Actividad Antimicrobiana y de 15 a 20 mL de Agar Digerido de Caseína y Soja o Agar Sabouraud Dextrosa, manteniendo la temperatura de ambos medios a no más de 45°. Si se emplean placas de Petri más grandes, aumentar la cantidad del medio de



agar según corresponda. Emplear al menos dos placas de Petri para cada microorganismo mencionado en la Tabla 6.

Incubar las placas según se indica en la Tabla 6. Tomar la media aritmética de los recuentos por cada medio y calcular el número de ufc en el inóculo original. Método de Extensión en Superficie—Para placas de Petri de 9 cm de diámetro, agregar de 15 a 20 mL de Agar Digerido de Caseína y Soja o Agar Sabouraud Dextrosa aproximadamente a 45° para cada placa de Petri y dejar solidificar. Si se emplean placas de Petri más grandes, aumentar el volumen del agar según corresponda. Secar las placas, por ejemplo, en un gabinete con flujo de aire laminar o en una incubadora. Emplear al menos dos placas de Petri para cada microorganismo mencionado en la Tabla 6. Esparcir un volumen medido de no menos de 0,1 mL de la muestra, preparada según se indica en Preparación de la Muestra, Inoculación y Dilución y Neutralización/Eliminación de la Actividad Antimicrobiana sobre la superficie del medio. Incubar y realizar el recuento según se indica en Método de Vertido en Placa.

### **Resultados e Interpretación**

Al verificar la aptitud del método de Filtración por Membrana o del Método de Recuento en Placa, se debe obtener un recuento medio de cualquier organismo de prueba que no difiera en un factor mayor de 2 del valor del control definido en Inoculación y Dilución en la ausencia del producto.

Si los criterios mencionados anteriormente no pueden cumplirse para uno o más de los organismos analizados con cualquiera de los métodos descritos, usar el método y las condiciones de prueba que más se aproximen a los criterios para examinar el producto.<sup>13</sup>





## **EXAMEN DEL PRODUCTO.**<sup>13</sup>

**Método de Vertido en Placa:** Preparar la muestra empleando un método cuya aptitud se haya demostrado según se describe en Prueba de Promoción del Crecimiento y Aptitud del Método de recuento. Preparar al menos dos placas de Petri para cada medio por cada nivel de dilución. Incubar las placas de Agar Digerido de Caseína y Soja a una temperatura entre 30° y 35° durante un período de 3 a 5 días y las placas de Agar Sabouraud Dextrosa a una temperatura entre 20° y 25° durante un período de 5 a 7 días.

Escoger las placas correspondientes a una dilución determinada y que muestren el mayor número de colonias, menor de 250 para el RTMA y 50 para el RTCHL. Tomar la media aritmética de los recuentos por medio de cultivo y calcular el número de ufc por g o por mL del producto.

**Método de Extensión en Superficie:** Preparar la muestra empleando un método cuya aptitud se haya demostrado según se describe en Prueba de Promoción del Crecimiento y Aptitud del Método de Recuento. Preparar al menos dos placas de Petri para cada medio y cada nivel de dilución. Para la incubación y cálculo del número de ufc, proceder según se indica en el Método de Vertido en Placa.

### **Interpretación de los Resultados**

El recuento total de microorganismos aerobios (RTMA) se considera equivalente al número de ufc encontrado usando Agar Digerido de Caseína y Soja; si se detectan colonias de hongos filamentosos en este medio, contarlas como parte del RTMA. El recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras (RTCHL) se considera equivalente al número de ufc encontradas empleando Agar Sabouraud Dextrosa; si se detectan colonias de bacterias en este medio, contarlas como parte del RTCHL.



Cuando se espera que el RTCHL exceda el criterio de aceptación debido al crecimiento bacteriano, se puede usar Agar Sabouraud Dextrosa que contenga antibióticos. Si se realiza el recuento mediante el Método del MNP, el valor calculado es RTMA.

Cuando se indica un criterio de aceptación para la calidad microbiológica, éste se interpreta de la siguiente manera:

- 101 ufc: recuento máximo aceptable = 20;
- 102 ufc: recuento máximo aceptable = 200;
- 103 ufc: recuento máximo aceptable = 2000; etc.

Las soluciones y medios recomendados se indican en Examen Microbiológico de Productos No Estériles: Pruebas de Microorganismos Específicos. (Oficial a partir del 18 de agosto de 2007).<sup>13</sup>

## **EXAMEN MICROBIOLÓGICO DE PRODUCTOS NO ESTÉRILES: PRUEBAS DE MICROORGANISMOS ESPECÍFICOS.**<sup>13</sup>

### **Procedimientos Generales**

La preparación de muestras se realiza según se indica en Examen Microbiológico de Productos No Estériles: Pruebas de Recuento Microbiano.

Si el producto a examinar posee actividad antimicrobiana, esta debe removerse o neutralizarse en la medida de lo posible según se describe en Examen Microbiológico de Productos No Estériles: Pruebas de Recuento Microbiano.

Si se emplean sustancias tensoactivas en la preparación de la muestra, se debe demostrar su ausencia de toxicidad en microorganismos y compatibilidad con cualquier inactivador usado,



según se describe en Examen Microbiológico de Productos No Estériles: Pruebas de Recuento Microbiano.

### **Propiedades De Promoción Del Crecimiento E Inhibitorias De Los Medios Y Aptitud De La Prueba**

Se debe establecer la capacidad de la prueba para detectar microorganismos en presencia del producto a examinar. Se debe confirmar la aptitud de la prueba si se introdujera un cambio en la Ejecución de la prueba o en el producto que pudiera afectar los resultados.

### **Preparación de Cepas de Prueba**

Usar suspensiones estables estandarizadas de cepas de prueba según se indica más abajo. Las técnicas de mantenimiento de cultivos de lote de siembra (sistemas de lote de siembra) se usan para que los microorganismos viables empleados para inoculación correspondan a no más de cinco repiques desde el lote de siembra maestro original.

### **Microorganismos Aerobios**

Cultivar por separado cada cepa bacteriana de prueba en envases que contengan Caldo Digerido de Caseína y Soja o Agar Digerido de Caseína y Soja a una temperatura de 30° a 35° durante un período de 18 a 24 horas. Cultivar por separado la cepa de prueba de *Candida albicans* en Agar Sabouraud Dextrosa o Caldo Sabouraud Dextrosa a una temperatura de 20° a 25° durante un período de 2 a 3 días.

Usar Solución Amortiguada de Cloruro de Sodio–Peptona de pH 7,0 o Solución Amortiguadora de Fosfato de pH 7,2 para preparar las suspensiones de prueba. Utilizar las suspensiones dentro de 2 horas o dentro de 24 horas si se almacenan a una temperatura de 2° a 8°.



### **Clostridios**

Emplear *Clostridium sporogenes*, como por ejemplo ATCC 11437 (NBRC 14293, NCIMB 12343, CIP 100651) o ATCC 19404 (NCTC 532 o CIP 79.3). Cultivar la cepa clostridial de prueba en condiciones anaeróbicas en Medio Reforzado para Clostridios a una temperatura de 30° a 35° durante un período de 24 a 48 horas. Como alternativa para la preparación y posterior dilución de una suspensión fresca de las células vegetativas de *Cl. sporogenes*, se emplea una suspensión estable de esporas para la inoculación de prueba. La suspensión estable de esporas puede mantenerse a una temperatura de 2° a 8° durante un período validado.

### **Control Negativo**

Para verificar las condiciones de prueba, realizar un control negativo utilizando el diluyente seleccionado en lugar de la preparación de prueba. No debe presentarse crecimiento de microorganismos.

### **Propiedades de Promoción del Crecimiento e Inhibitorias de los Medios**

Analizar cada partida de medio listo para usar y cada partida de medio preparada a partir de medio deshidratado o de los ingredientes. Verificar las propiedades adecuadas de los medios pertinentes según se indica en la Tabla 1.

**Prueba de las Propiedades de Promoción del Crecimiento, Medios Líquidos**—Inocular una porción del medio apropiado con un número pequeño (no más de 100 ufc) del microorganismo adecuado. Incubar a la temperatura especificada durante un tiempo no mayor que el período menor indicado en la prueba. Se produce un crecimiento claramente visible de microorganismos comparable al obtenido anteriormente con una partida de medio analizada y aprobada previamente.



**Prueba de las Propiedades de Promoción del Crecimiento, Medios Sólidos**—Emplear el Método de Extensión en Superficie (ver Métodos de Recuento en Placa en Examen Microbiológico de Productos No Estériles: Pruebas de Recuento Microbiano), inoculando cada una de las placas con un número pequeño (no más de 100 ufc) del microorganismo adecuado. Incubar a la temperatura especificada durante un tiempo no mayor que el período menor indicado en la prueba. Se produce un crecimiento de microorganismos comparable al obtenido anteriormente con una partida de medio analizada y aprobada previamente.

**Prueba de las Propiedades Inhibitorias, Medios Sólidos o Líquidos**—Inocular el medio apropiado con al menos 100 ufc del microorganismo adecuado. Incubar a la temperatura especificada durante un tiempo no menor del período mayor indicado en la prueba. No se produce crecimiento del microorganismo de prueba.

**Prueba de las Propiedades Indicadoras:** Emplear el Método de Extensión en Superficie (ver Métodos de Recuento en Placa en Examen Microbiológico de Productos No Estériles: Pruebas de Recuento Microbiano), inoculando cada una de las placas con un número pequeño (no más de 100 ufc) del microorganismo adecuado. Incubar a la temperatura especificada durante un período que se encuentre en el intervalo indicado en la prueba. Las colonias son comparables, en apariencia y reacciones indicadoras, a aquellas anteriormente obtenidas con una partida de medio analizada y aprobada previamente.



**Tabla 7. Propiedades Indicadoras de Promoción del Crecimiento e Inhibitorias de los Medios**

Prueba/medio	Propiedad	Cepas de pruebas
Prueba para bacterias Gram-negativas tolerantes a la bilis Caldo Mossel para Enriquecimiento de Enterobacterias	Promoción del crecimiento	E. coli P. aeruginosa
Agar Violeta Rojo Bilis Glucosa	Inhibitoria Promoción del crecimiento + Indicadora	S. aureus E. coli P. aeruginosa
Prueba de Escherichia coli Caldo MacConkey	Promoción del crecimiento + inhibitoria.	E. coli S. aureus
Agar MacConkey	Promoción del crecimiento + Indicadora	E. coli
Prueba de Salmonella Caldo Rappaport–Vassiliadis para Enriquecimiento de Salmonella	Promoción del crecimiento	Salmonella enterica ssp. enterica serotipo typhimurium o Salmonella enterica ssp enterica serotipo abony.
Agar Xilosa Lisina Desoxicolato	Inhibitoria Promoción del crecimiento + Indicadora	S. aureus Salmonella enterica ssp. enterica serotipo typhimurium o Salmonella enterica ssp. enterica serotipo abony E. coli
Prueba de Pseudomonas aeruginosa Agar Cetrimida	Promoción del crecimiento Inhibitoria	P. aeruginosa E. coli
Prueba de Staphylococcus aureus Agar Manitol Salado	Promoción del crecimiento + Indicadora Inhibitoria	S. aureus E. coli
Prueba de Clostridios Medio Reforzado para Clostridios Agar Columbia	Promoción del crecimiento Promoción del crecimiento	Cl. Sporogenes Cl. sporogenes
Prueba de Candida albicans Caldo Sabouraud Dextrosa	Promoción del crecimiento	C. albicans
Agar Sabouraud Dextrosa	Promoción del crecimiento + Indicadora	C. albicans



### **Aptitud del Método de Prueba**

Para cada producto nuevo a analizar, realizar una preparación de la muestra según se indica en el párrafo pertinente en Pruebas de Productos. Al momento de la mezcla, agregar cada cepa de prueba en el medio de crecimiento indicado. Inocular individualmente las cepas de prueba. Usar un número de microorganismos equivalente a no más de 100 ufc en la preparación de prueba inoculada.

Realizar la prueba según se indica en el párrafo pertinente en Pruebas de Productos empleando el período más corto de incubación indicado. Se deben detectar los microorganismos específicos con las reacciones indicadoras según se describe en Pruebas de Productos.

Cualquier actividad antimicrobiana del producto requiere de una modificación del procedimiento de la prueba (ver Neutralización/ Eliminación de la Actividad Antimicrobiana en Examen Microbiológico de Productos No Estériles: Pruebas de Recuento Microbiano).

Para un producto determinado, si la actividad antimicrobiana con respecto al microorganismo para el cual se indica la prueba no puede neutralizarse, se asume que el microorganismo inhibido no estará presente en el producto.<sup>13</sup>

### **PRUEBAS DE PRODUCTOS.<sup>13</sup>**

#### **Escherichia coli**

Preparación de la Muestra e Incubación Previa—Preparar una muestra empleando una dilución 1 en 10 de no menos de 1 g del producto a analizar según se indica en Examen Microbiológico de Productos No Estériles: Pruebas de Recuento Microbiano y usar 10 mL o la cantidad correspondiente a 1 g o 1 mL, para inocular una cantidad adecuada (determinada según se describe en Aptitud del Método de Prueba) de Caldo Digerido de Caseína y Soja, mezclar e incubar a una temperatura de 30° a 35° durante un período de 18 a 24 horas.



**Selección y Subcultivo:** Agitar el envase, transferir 1 mL de Caldo Digerido de Caseína y Soja a 100 mL de Caldo MacConkey e incubar a una temperatura de 42° a 44° durante un período de 24 a 48 horas. Subcultivar en una placa de Agar MacConkey a una temperatura de 30° a 35° durante un período de 18 a 72 horas.

**Interpretación**—El crecimiento de colonias indica la posible presencia de *E. coli*. Esto se confirma mediante pruebas de identificación. El producto cumple con la prueba si no se presentan colonias o si los resultados de las pruebas de identificación son negativos.

### **Salmonella**

**Preparación de la Muestra e Incubación Previa**—Preparar el producto a analizar según se indica en Examen Microbiológico de Productos No Estériles: Pruebas de Recuento Microbiano y usar una cantidad correspondiente a no menos de 10 g o 10 mL, para inocular una cantidad adecuada (determinada según se describe en Aptitud del Método de Prueba) de Caldo Digerido de Caseína y Soja, mezclar e incubar a una temperatura de 30° a 35° durante un período de 18 a 24 horas.

**Selección y Subcultivo**—Transferir 0,1 mL de Caldo Digerido de Caseína y Soja a 10 mL de Caldo Rappaport–Vassiliadis para Enriquecimiento de Salmonella e incubar a una temperatura de 30° a 35° durante 18 a 24 horas. Subcultivar en placas de Agar Xilosa Lisina Desoxicolato. Incubar a una temperatura de 30° a 35° durante un período de 18 a 48 horas.

**Interpretación**—El crecimiento de colonias indica la posible presencia de Salmonella. Esto se confirma mediante pruebas de identificación. El producto cumple con la prueba si no se desarrollan colonias o si los resultados de las pruebas de identificación confirmatorias son negativos.





### **Staphylococcus aureus**

**Preparación de la Muestra e Incubación Previa**—Preparar una muestra empleando una dilución 1 en 10 de no menos de 1 g del producto a analizar según se indica en Examen Microbiológico de Productos No Estériles: Pruebas de Recuento Microbiano y usar 10 mL o la cantidad correspondiente a 1 g o 1 mL, para inocular una cantidad adecuada (determinada según se describe en Aptitud del Método de Prueba) de Caldo Digerido de Caseína y Soja y homogenizar. Incubar a una temperatura de 30° a 35° durante un período de 18 a 24 horas.

**Selección y Subcultivo:** Subcultivar en una placa de Agar Manitol Salado e incubar a una temperatura de 30° a 35° durante un período de 18 a 72 horas.

**Interpretación:** El crecimiento de colonias amarillas o blancas rodeadas de una zona amarilla indica la posible presencia de *S. aureus*. Esto se confirma mediante pruebas de identificación. El producto cumple con la prueba si no se desarrollan colonias de los tipos descritos o si los resultados de las pruebas de identificación confirmatorias son negativos.

### **Candida albicans**

**Preparación de la Muestra e Incubación Previa:** Preparar el producto a analizar según se indica en Examen Microbiológico de Productos No Estériles: Pruebas de Recuento Microbiano y usar 10 mL o la cantidad correspondiente a no menos de 1 g o 1 mL, para inocular 100 mL de Caldo Sabouraud Dextrosa y mezclar. Incubar a una temperatura de 30° a 35° durante un período de 3 a 5 días.

**Selección y Subcultivo:** Subcultivar en una placa de Agar Sabouraud Dextrosa e incubar a una temperatura de 30° a 35° durante un período de 24 a 48 horas.



**Interpretación:** El crecimiento de colonias blancas puede indicar la presencia de *C. albicans*. Esto se confirma mediante pruebas de identificación. El producto cumple con la prueba si no se desarrollan tales colonias o si las pruebas de identificación confirmatorias resultan negativas.<sup>13</sup>

### **MEDICAMENTOS DE VENTA LIBRE.**<sup>14</sup>

Los medicamentos de venta libre son aquellos a los cuales la autoridad sanitaria que establece la condición de expendio de las especialidades medicinales (la ANMAT) les ha dado la posibilidad de ser vendidos sin receta médica, a diferencia de aquellos que requieren una prescripción escrita hecha por el médico.

#### **Ley No. 292, Ley de Medicamentos y Farmacia.**<sup>8</sup>

El Arto. 80 establece claramente qué son los medicamentos de venta libre.

**Artículo 80.-** Se entiende por medicamento de venta libre aquel que por su relación beneficio-riesgo favorable no exponen al paciente a riesgos mayores y cuya entrega o administración no requiere de la autorización facultativa o de receta médica. El Ministerio de Salud a través de la instancia correspondiente es responsable de definir, elaborar y distribuir la lista de medicamentos de venta libre.

Así mismo deberá elaborar la lista de los productos populares, en consulta con los laboratorios farmacéuticos nacionales y las distribuidoras e importadoras de medicamentos.

El Gobierno de Reconciliación y Unidad Nacional (GRUN) a través del Ministerio de Salud (MINSA) en cumplimiento a lo establecido en el Artículo 4 de la Ley 423, Ley General de Salud que dice: “Corresponde al Ministerio de Salud como ente rector del Sector, coordinar, organizar, supervisar, inspeccionar, controlar, regular, ordenar y vigilar las acciones en salud, sin perjuicio de las funciones que deba ejercer frente a las instituciones que conforman el



sector salud” y a su compromiso de velar por la salud del pueblo de Nicaragua ha actualizado la presente normativa: “Lista de Medicamentos de Venta Libre”.

Una lista seleccionada con base a criterios éticos, de seguridad y eficacia comprobada, sustentan la decisión del usuario consumidor de adquirir productos farmacéuticos, que bien orientados por el dispensador/despachador y utilizados responsablemente por el usuario serán eficaces para aliviar dolencias que no requieren saturar los servicios de emergencia de los establecimientos proveedores de servicios de salud, ni de pago en consultorios privados, por obtener una prescripción médica.

El MINSA en el marco de las facultades que le confiere la Legislación vigente, a fin de facilitar la obtención de productos farmacéuticos por parte de la población nicaragüense, cumple con la función de revisar y actualizar anualmente dichos listados que hoy pone a disposición del consumidor, de los establecimientos farmacéuticos, venta social de medicamentos y puestos de venta de medicamentos para su eficaz orientación y oportuna escogencia.

**Decreto No. 6-99, Reglamento de la Ley No. 292, Ley de Medicamentos y farmacia.**

El Reglamento de la Ley de Medicamentos y Farmacias amplía en los Artos. 49, 62 y 78, las disposiciones sobre medicamentos de venta libre.

**Artículo 49.-** Los puestos de venta de medicamentos a que hace referencia el Arto.59 literal d) de la Ley, están facultados para vender productos populares y será necesario que el Responsable de este establecimiento realice un curso básico de almacenamiento y expendio de medicamentos, el que será impartido por la División de Farmacia del Ministerio de Salud. Los productos populares se podrán comercializar en pulperías, misceláneas, supermercados gasolineras y en cualquier tipo de comercio, a excepción de los canastos de los mercados y las ventas ambulantes, las que no podrán comercializar ningún tipo de medicamento.<sup>8</sup>



FICHAS DE MEDICAMENTOS

Medicamento	Indicaciones	Reacciones Adversas	Dosis	Almacenamiento
<b>Neurobion (ampollas).</b>	Dolores polineuríticos por deficiencia de estas vitaminas, como sucede en los casos secundarios a la ingestión de otras drogas (INH, anticonceptivos orales, etc.) y por alcoholismo o diabetes. Ciática. <sup>15</sup>	Ardor en el sitio de aplicación, reacciones de hipersensibilidad. Trastornos gastrointestinales, deficiencia de ácido fólico y en los niños, hipotonía y distrés respiratorio, reacciones cutáneas. <sup>16</sup>	En casos agudos una ampolla o jeringa prellenada diaria por vía intramuscular profunda y en casos leves 2-3 ampollas o jeringas prellenadas por semana. Una vez desaparecidos los síntomas agudos y dolorosos y en casos leves 2-3 ampollas por semana. <sup>17</sup>	Conservarse a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. <sup>17</sup>
<b>Verapamilo (tabletas)</b>	Crisis maníaca aguda. Profilaxis del Trastorno Bipolar (maniaco-depresivo) y de la Depresión Mayor. <sup>18</sup>	Edema periférico, bradicardia de menos de 50 latidos por minuto, palpitaciones, dolor torácico, dificultad respiratoria, tos o sibilancia, náuseas, cefaleas, mareos, y cansancio no habitual, constipación. Muy rara vez se observa rash cutáneo (reacción alérgica), agitación o debilidad y hasta desmayos (hipotensión excesiva). <sup>18</sup>	Adultos: inicialmente 80—120 mg cada 8 horas, que pueden aumentarse hasta los 480 mg/día administrados en 3 o 4 dosis. En los pacientes con enfermedad hepática o de pequeña estatura, las dosis iniciales se reducirán a 40 mg cada 8 horas. Ancianos: se recomienda dosis iniciales menores. <sup>18</sup>	Conservar en envases impermeables, resistentes a la luz. Almacenar a 258, con variaciones permitidas entre 158 y 308. <sup>13</sup>
<b>Captopril (tabletas)</b>	Produce una relajación de los vasos sanguíneos y reduce la presión arterial. Presión arterial elevada (hipertensión arterial). Insuficiencia cardíaca congestiva. Infarto de miocardio. Nefropatía diabética. <sup>19</sup>	Proteinuria, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, poliuria, oliguria y frecuencia urinaria, trombocitopenia, erupción con prurito, hipotensión, taquicardia, dolor torácico, angina de pecho, infarto agudo al miocardio, Angioedema. <sup>19</sup>	Dosis inicial 50 mg una vez al día, o 25 mg dos veces al día. Si no disminuye después de una o dos semanas, aumentar la dosis a 100 mg una vez al día en una sola toma o dividida en dos tomas. La dosis máxima diaria no debe sobrepasar de 450 mg/día. <sup>20</sup>	Conservar en envases impermeables. <sup>13</sup>
<b>Diazepam (tabletas)</b>	Ansiedad, trastornos psicósomáticos, torticolis, espasmos musculares. Vértigo,	Sedación, somnolencia, ataxia, vértigo, hipotensión, trastornos gastrointestinales, cambios	Adultos: comprimidos de 5mg 2 o 3 veces al día. <sup>22</sup>	Conservar en envases impermeables,



	insomnio, disnea, y el Síndrome paraneoplásico del hombro rígido. <sup>15</sup> Premedicación e inducción de la anestesia, estados de excitación asociados con trastornos psiquiátricos. Eclampsia y para facilitar el trabajo de parto. Miorrelajante. <sup>21</sup>	en la libido, reacciones paradójicas. <sup>15</sup> Bloqueo de las emociones, reducción de la agudeza mental, confusión, fatiga, cefalea, vértigo, debilidad muscular, trastornos gastrointestinales, disminución de la libido, dificultades en el lenguaje, hipotensión, Amnesia. Depresión. Dependencia. <sup>21</sup>		resistentes a la luz. <sup>13</sup>
<b>Acetamiofen (jarabe)</b>	Eficaz analgésico-antipirético para el alivio temporal del dolor leve o moderado, con mejor tolerancia gástrica que los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). <sup>23</sup>	Erupciones cutáneas, urticaria, hepatotoxicidad, trastornos renales y depresión medular. <sup>23</sup>	Niños de 1 a 3 años: ½ a 1 cucharadita (2.5 a 5 mL). 4 a 6 horas. De 3 a 6 años: De 1 a 1½ cucharaditas (5 a 7.5 mL). 4 a 6 horas. De 6 a 12 años: 2 a 3 cucharaditas (10 a 15 mL). <sup>21</sup> 4 a 6 horas. <sup>23</sup>	Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30° C y en lugar seco y fresco. <sup>23</sup>
<b>Ambroxol (jarabe)</b>	Es un expectorante y mucolítico indicado en infecciones respiratorias. <sup>24</sup> Util en procesos bronquiales donde se requiere la expulsión de flemas para evitar el estancamiento del moco espeso en los alveólos pulmonares. <sup>25</sup>	Los más comunes son de carácter gastrointestinal, diarrea, pirosis, dispepsia, náuseas, vómitos, disgeusia, hipoestesia faríngea y oral. <sup>25</sup>	Menores de 2 años: 2.5ml cada 12 horas. De 2 a 6 años: 2.5 ml cada 8 horas. De 6 a 12 años: 5 ml cada 8 horas. Adultos: 10 ml cada 6 horas. <sup>26</sup>	Temperatura ambiente a no más de 30° C y en lugar seco y fresco. <sup>27</sup>



## MATERIAL Y METODO:

**Tipo de estudio:** Estudio de tipo Experimental.

**Área de estudio:**

- Canastos de los Mercados que comercializan medicamentos en la ciudad de León.
- Laboratorio de microbiología de la Carrera de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas. UNAN-LEON.

**Universo:** Medicamentos comercializados en las canastas de los mercados de la ciudad de León.

**Muestra:** 6 (Seis) Medicamentos más comercializados en las canastas de los mercados de la ciudad de León:

Nombre del medicamento	Presentación	Concentración	No de lote	Fecha de vencimiento
Neurobión	Ampolla Inyectable	25000 U	-	05/2013
Verapamilo	Tableta	80mg	070811	08/2014
Captopril	Tableta	25mg	030711	07/2013
Diazepam	Tableta	5mg	11094424	09/2013
Acetaminofén	Jarabe	120mg/5ml	12010338	07/2014
Ambroxol	Jarabe	15mg/5ml	120296A	02/2014

**Excluyente:**

- Medicamento comercializado en una farmacia.
- Medicamento de venta libre.
- Buen almacenamiento.



**Incluyente:**

- Medicamentos comercializados en las canastas de los mercados de la ciudad de León.
- Que no sea de venta libre.
- Almacenamiento inadecuado.

**Variables:**

- Límite microbiano.
- Características organolépticas.
  - Olor
  - Color
  - Sabor
- Desintegración.
- Dureza.
- pH.

**Obtención de la información:**

La información se recogerá tanto de fuentes primarias (cuestionario realizado a la gente que compra medicamentos en las canastas del mercado) como de fuentes secundarias (libros, documentos de internet, etc.)

**Procesamiento de la información:**

Para el procesamiento de la información y los resultados, utilizaremos programas Microsoft Word y Microsoft Excel 2007. Plasmando los resultados en tablas.



## OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	CONCEPTO	INDICADOR	VALOR
<b>Límite microbiano.</b>	Es el recuento de los microorganismos viables presentes en una muestra no estéril, para determinar si se encuentra dentro de los límites establecidos. <sup>28</sup>	RTBAM RTCHYL <i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> <i>Salmonellas spp.</i>	No más de 100 ufc/ml No más de 10 ufc/ml Ausencia de microorganismos. Presencia de microorganismos.
<b>Características organolépticas.</b>	Todas aquellas propiedades de un cuerpo que pueden percibirse de forma directa por los sentidos.	Color. Olor. Sabor.	Cumple. No cumple.
<b>Desintegración</b>	Es el estado en que cualquier residuo de la unidad, permanece en la malla del equipo como una masa suave. <sup>29</sup>	Totalmente Parcialmente No se desintegra	5-30min <sup>30</sup>
<b>Dureza.</b>	Es un término que se ha utilizado para describir fuerza de la tableta, pero significa realmente la fuerza compresiva de la tableta. <sup>29</sup>	Muy solido Solido Poco solido	6kg-f. <sup>30</sup>
<b>pH</b>	Es una medida de la acidez o alcalinidad de una disolución. <sup>31</sup>	Acido Neutro Básico	4-6 <sup>31</sup>





## **PROCEDIMIENTO**

Después de haber recolectado la información necesaria y con ayuda de un sin número de preguntas realizadas aproximadamente a 40 personas logramos conocer los 6 fármacos más comercializados en los canastos del mercado como: Neurobión, Verapamilo, Captopril, Diazepam, Acetaminofén y Ambroxol,. Si bien es cierto que el fármaco Neurobión Ampolla es un medicamento obligatoriamente estéril, optamos por incluirla en el estudio ya que es el fármaco que más se comercializó en las canastas de los mercados de la ciudad de León.

Se compraron un total de 150 tabletas para cada muestra sólida y 15 frascos para cada muestra líquida, realizándose a cada muestra en estudio los ensayos de: Características Organolépticas, Desintegración, Dureza, pH y Límite Microbiano.

### **CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS:**

Se evaluaron para cada muestra y se analizaron un total de 20 tabletas por observación, apariencia, color, olor y sabor.

### **PRUEBA DE DESINTEGRACIÓN:**

1. Colocamos 1 unidad de dosificación en cada uno de los 6 tubos de la canastilla con su disco correspondiente.
2. Hicimos funcionar el aparato, usando agua como líquido de inmersión; mantener a  $37^{\circ}\text{C} \pm 2$
3. Al final (30 minutos como máximo), levantamos la canastilla del líquido y observamos las tabletas.



Criterio: si 1 o 2 tabletas no se desintegran completamente, repetir la prueba con 12 tabletas adicionales. El requisito se cumple si se desintegran no menos de 16 tabletas del total de 18 tabletas analizadas.

#### **PRUEBA DE DUREZA:**

1. Se determino con el durómetro marca Erweka TBH.
2. El ensayo se efectuó sobre 10 tabletas determinando los valores mínimos y máximos de las fuerzas medidas.

#### **PRUEBA DE pH:**

1. Se calibro el pHmetro (Mettler Toledo) con una solución tampón pH 7.
2. Se coloco la muestra en un vaso de precipitado, procedimos a sumergir el electrodo unos 2 cm moviendo suavemente.
3. Esperamos que la lectura del pH se estabilice y anotamos el valor.
4. Pulsamos el botón HOLD/CON para realizar otra medición.
5. Lavamos el electrodo y secamos cuidadosamente.



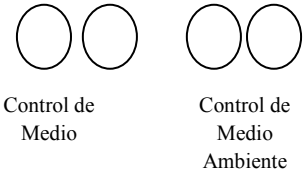
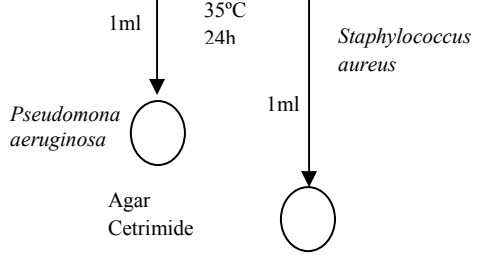
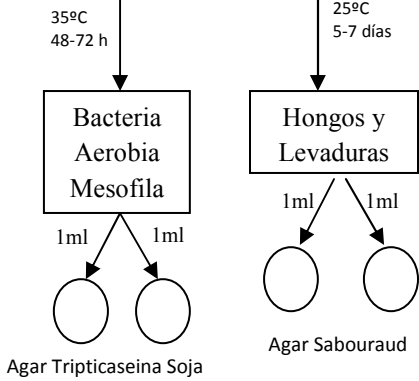
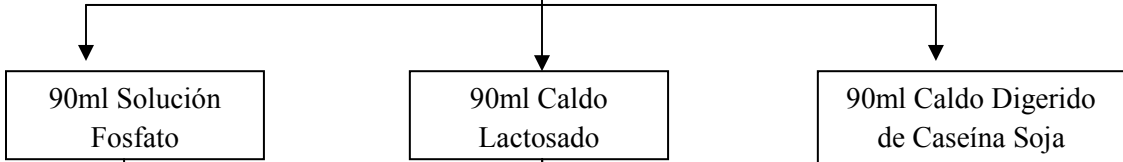
### PROCEDIMIENTO

ENSAYO DE LÍMITE MICROBIANO

Tomar diez muestras del mismo lote

Hacer el pool

Tomar 10g ó 10ml





## RESULTADOS

### ENSAYO DE LÍMITE MICROBIANO.

CUADRO No 1

MUESTRA No 1: NEUROBIÓN INYECTABLE 25000U Fecha de vencimiento: 05-2014- Número de lote: no tiene.		
Tipo De Análisis	Resultados Del Ensayo	Especificaciones
Recuento Total de Bacterias Aerobias Mesófila (RTBAM)	>300ufc/ml	No >100 ufc/ml
<i>Sthaphylococcus Aureus</i>	AUSENCIA	AUSENCIA
<i>PseudomonaAeruginosa</i>	AUSENCIA	AUSENCIA
<i>Escherichia coli</i>	AUSENCIA	AUSENCIA
<i>Salmonella spp</i>	AUSENCIA	AUSENCIA
Recuento Combinado de Hongos y Levaduras (RCHYL)	>300ufc/ml	No >10 ufc/ml

CUADRO No 2

MUESTRA No 2: VERAPAMILO (tabletas 80 mg) Fecha de vencimiento: 08-2014- Número de lote: 070811		
Tipo De Análisis	Resultados Del Ensayo	Especificaciones
Recuento Total de Bacterias Aerobias Mesófilas (RTBAM)	0 ufc/ml	No >100 ufc/ml
<i>Sthaphylococcus Aureus</i>	AUSENCIA	AUSENCIA
<i>Pseudomona Aeruginosa</i>	AUSENCIA	AUSENCIA
<i>Escherichia Coli</i>	AUSENCIA	AUSENCIA
<i>Salmonella Spp</i>	AUSENCIA	AUSENCIA
Recuento Combinado De Hongos	0 ufc/ml	No >10 ufc/ml

Autores: Eliane Argüello Ramírez. Rafaela Arteaga Ruiz



y Levaduras (RCHYL)

CUADRO No 3

MUESTRA No 3: CAPTOPRIL (tableta 25mg) Fecha de vencimiento: 07/2013. No de lote: 030711		
Tipo De Análisis	Resultados Del Ensayo	Especificaciones
<b>Recuento Total De Bacterias Aerobias Mesófilas (RTBAM)</b>	0ufc/ml	No >100 ufc/ml
<i>Staphylococcus Aureus</i>	AUSENCIA	AUSENCIA
<i>Pseudomona Aeruginosa</i>	AUSENCIA	AUSENCIA
<i>Escherichia Coli</i>	AUSENCIA	AUSENCIA
<i>Salmonella Spp</i>	AUSENCIA	AUSENCIA
<b>Recuento Combinado De Hongos Y Levaduras (RCHYL)</b>	1 ufc/ml	No >10 ufc/ml

CUADRO No 4

MUESTRA No 4: DIAZEPAM (tableta 5mg) Fecha de vencimiento: 09/2013. No de lote: 11094424		
Tipo De Análisis	Resultados Del Ensayo	Especificaciones
<b>Recuento Total De Bacterias Aerobias Mesófilas (RTBAM)</b>	5ufc/ml	No >100 ufc/ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	AUSENCIA	AUSENCIA
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	AUSENCIA	AUSENCIA
<i>Escherichia coli</i>	AUSENCIA	AUSENCIA
<i>Salmonella spp</i>	AUSENCIA	AUSENCIA
<b>Recuento Combinado De Hongos Y Levaduras (RCHYL)</b>	0 ufc/ml	No >10 ufc/ml

OBSERVACION: SE ENCONTRÓ PRESENCIA DE *Bacillus spp.*



CUADRO No 5

MUESTRA No 5: ACETAMINOFÉN (jarabe 120mg/5ml) Fecha de vencimiento: 07-2014- Número de lote: 12010338		
Tipo De Análisis	Resultados Del Ensayo	Especificaciones
Recuento Total De Bacterias Aerobias Mesófilas (RTBAM)	0ufc/ml	No >100 ufc/ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	AUSENCIA	AUSENCIA
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	AUSENCIA	AUSENCIA
<i>Escherichia coli</i>	AUSENCIA	AUSENCIA
<i>Salmonella spp</i>	AUSENCIA	AUSENCIA
Recuento Combinado De Hongos Y Levaduras (RCHYL)	0 ufc/ml	No >10 ufc/ml

CUADRO No 6

MUESTRA No 6: AMBROXOL (jarabe 15mg/5ml) Fecha de vencimiento:02-2014 Número de lote: 120296A		
Tipo De Análisis	Resultados Del Ensayo	Especificaciones
Recuento Total De Bacterias Aerobias Mesòfila (RTBAM)	0ufc/ml	No >100 ufc/ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	AUSENCIA	AUSENCIA
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	AUSENCIA	AUSENCIA
<i>Escherichia coli</i>	AUSENCIA	AUSENCIA
<i>Salmonella spp</i>	AUSENCIA	AUSENCIA
Recuento Combinado De Hongos Y Levaduras (RCHYL)	0 ufc/ml	No >10 ufc/ml



## CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

CUADRO No 7

Muestra	Color	Olor	Sabor
Neurobiòn Inyectable	Rojo oscuro	característico	Característico
Verapamilo Tableta	blanco	característico	Característico
Captopril Tableta	blanco	característico	Característico
Diazepam Tableta	Amarillo-Marrón	característico	Característico
Acetaminofén Jarabe	Transparente	característico	Dulce
Ambroxol Jarabe	Amarillo transparente	característico	Dulce

## PRUEBAS DE DUREZA, DESINTEGRACIÓN Y pH.

CUADRO NO 8

Muestra	Dureza	Desintegración	pH
	6 kg/f	5-30 minutos	4-6 (ácido)
Neurobiòn Inyectable	-	-	4.5
Verapamilo Tableta	25kg/f	> 30 minutos	-
Captopril Tableta	30kg/f	> 30 minutos	-
Diazepam Tableta	30kg/f	> 30 minutos	-
Acetaminofén Jarabe	-	-	5.95
Ambroxol Jarabe	-	-	5.99



## ANÁLISIS DE RESULTADOS

Una vez realizado los correspondientes análisis y después de obtener los resultados podemos expresar lo siguiente:

- 1- En el cuadro No 1 se encuentran los resultados obtenidos del ensayo aplicado a la muestra de NEUROBIÓN 25000 U (inyectable) con fecha de vencimiento 05/2013, el cual presentó AUSENCIA de microorganismos patógenos, no así en el Recuento Total de Bacterias Aerobias Mesófilas y Recuento Combinado de Hongos y Levaduras que se encontró  $>300$  ufc/ml. El producto no cumple con las especificaciones de la USP 32 por lo que el producto se rechaza, es decir no es apto para consumo.
- 2- Los cuadros No 2, 3, 5 y 6 presentamos los resultados obtenidos del ensayo de límite microbiano aplicado a las muestras de: VERAPAMILO (tableta 80mg) No de lote 070811 con fecha de vencimiento 08/2014, CAPTOPRIL (tableta 25mg) No 030711 con fecha de vencimiento 07/2013, ACETAMINOFEN (jarabe 120mg/5ml) No de lote 12010338 con fecha de vencimiento 07/2014 y AMBROXOL (jarabe 15mg/5ml) No de lote 120296 con fecha de vencimiento 02/2014; respectivamente encontramos que en el recuento total de Bacterias Aerobias Mesófilas, Recuentos de Hongos y Levadura e Identificación de microorganismos patógenos, los productos cumplen con las especificaciones descritas en la USP 32; por lo cual estos se aceptan, pero por haber sido adquiridos en los canastos del mercado no se recomienda su consumo.
- 3- El cuadro No 4 nos presenta el resultado de la muestra de: DIAZEPAM (tableta 5mg) No de lote 11094424 con fecha de vencimiento 09/2013 en la cual hay ausencia de Microorganismos patógenos, así de Bacterias Aerobias Mesófilas como de Hongos y Levaduras. Pero no se acepta porque se encontró presencia e *Bacillus spp*, siendo este





un microorganismo encapsulado y patógeno por lo cual este producto no se recomienda para su consumo.

- 4- El cuadro No 7 representa el resultado de las características organolépticas de las muestras en estudio, de las cuales solo una de ellas no cumple con las especificaciones que es la No 4 Diazepam tableta presenta un cambio de coloración de blanco- amarillo a amarillo-marrón.
  
- 5- El cuadro No 8 representa el resultado de las pruebas de dureza y desintegración realizadas a las muestras de Verapamilo, Captopril y Diazepam; en las cuales conforme al resultado las tabletas no se desintegraron dentro del tiempo especificado ya que pasó el límite de 30min, no cumpliendo así con las especificaciones de la farmacopea. Respecto al resultado de la dureza podemos decir que las tabletas están muy solidas debido a que estas necesitaron un rango de 25-30 kg/f para fragmentarse, por lo cual no cumplen con las especificaciones. En la prueba de pH a las muestras líquidas como Neurobiòn inyectable 25000, jarabe de Acetaminofén y jarabe de Ambroxol cumplen con lo especificado en la USP 32 ya que todas ellas tienen su pH dentro del rango de 4-6. Pero cabe señalar que tanto el jarabe de Ambroxol como el jarabe de Acetaminofén con pH de 5.99 y 5.95 respectivamente se encuentran demasiado cercano al límite superior del rango establecido.



## CONCLUSIÓN

Finalizado el ensayo de Limite Microbiano a cada una de las muestras seleccionadas concluimos que:

1. De las 6 muestras analizadas 4 de estas cumplen con las especificaciones de la USP 32, siendo la muestra No 1: Neurobión Inyectable 25000 U con fecha de vencimiento 05/2013 quien *no cumple* con las especificaciones de la USP, ya que no está dentro de los límites de ufc/ml referidos en las farmacopeas, tanto en Bacterias Aerobias Mesófilas como Hongos y Levaduras. Y la muestra No 4: Diazepam (tableta 5mg) No de lote 11094424 con fecha de vencimiento 09/2013, *no cumple* con las especificaciones porque se encontró *Bacillus spp* que por ser un microorganismo que contiene una endospora protectora y presenta un riesgo a la salud del consumidor si es ingerido por lo que no se recomienda su compra en las canastas de los mercados para el consumo.
2. Las características organolépticas presentadas por las muestras en su mayoría cumplen con las especificaciones establecidas, a excepción de la muestra de Diazepam tableta en la que se observó un cambio en la coloración de la tableta de blanco-amarillo a amarillo-marrón, el blíster estaba roto. En la prueba de desintegración las tabletas se mostraron muy duras porque se desintegraron en un tiempo mayor a 30min, siendo el rango establecido 5-30min. Conforme a la dureza las tabletas están muy solidas teniendo que aplicar una fuerza mucho mayor de 6 kg/f para fragmentarlas. Por lo que las muestras en dichas pruebas *no cumplen* con las especificaciones. El pH de las muestras de NEUROBIÓN inyectable 25000 U con fecha de vencimiento 05/2013, ACETAMINOFEN (jarabe 120mg/5ml) No de lote 12010338 con fecha de vencimiento 07/2014 y AMBROXOL (jarabe 15mg/5ml) con fecha de vencimiento 02/2014 *está conforme* a lo establecido en la USP 32, señalando que el pH de los jarabes antes mencionados están demasiado cercanos al limite superior del rango establecido por lo que puede presentar un riesgo al ser consumido. Todos estos resultados son debido a la exposición a diferentes condiciones ambientales y mal manejo de los medicamentos provocando que estos pierden las propiedades organolépticas, físicas y químicas que poseían al inicio para lograr la conveniente efectividad.



3. Con la realización de este estudio, logramos comprobar que los 6 medicamentos más comercializados en las canastas de los mercados no cumplen con las medidas de calidad pertinentes, entre las cuales encontramos el almacenamiento, exposición a la luz solar, el empaque, humedad y el manejo propio que se le da a estos fármacos.

Estos medicamentos *no cumplen* con todas las características o requisitos establecidos por las farmacopeas, sobre todo lo relacionado a su calidad microbiológica, y es por eso que por las condiciones expuestas anteriormente y con los resultados encontrados en este estudio, concluimos que los productos comercializados por estos sectores no debe ser adquiridos por los consumidores ya que provocaría un mayor daño a la salud.



## RECOMENDACIONES

**Con los resultados obtenidos en este estudio, recomendamos que:**

- Dar a conocer al MINSA sobre los resultados de nuestro estudio, para que tomen medidas pertinentes con estas canastas de medicamentos, para eliminar su venta en estos sectores.
- Además del ensayo de Limite Microbiano, se deben realizar análisis físico-químicos para comprobar que las concentraciones que declaran cada uno de los medicamentos no han sido modificadas por las condiciones ambientales a las cuales están expuestos estos fármacos.
- En vista de los riesgos potenciales de los medicamentos de venta libre, estos deben de pasar a ser dispensados por consejo farmacéutico y no venderse en canastas de los mercados ni ambulantes.
- Se deben promover actividades de información, educación y comunicación básica al público consumidor en materia de adquisición de medicamentos.
- Las Universidades deben desarrollar planes de formación a sus alumnos, con énfasis en el uso racional de medicamentos.
- Para la ejecución y el posible éxito de las políticas farmacéuticas son indispensables un fuerte movimiento de los consumidores y el apoyo de los medios informativos.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Delgado, M. Escamilla, L. Pérez, A. Arias, J. (2004). Determinación de parámetros de la contaminación microbiana presente en un área de fabricación de medicamentos estériles a base de antibióticos  $\beta$ -lactámicos. Universitas scientiarum, julio- diciembre del 2004, volumen 9, numero 002. Disponible en Internet en: <http://redalyc.uaemex.mx/redalyc/pdf/499/49990203.pdf>.
2. Ruiz, Quiroz. Julio Reynaldo. (2008). Control de límite microbiano. Disponible en internet en: <http://html.rincondelvago.com/control-de-limite-microbiano.htm>
3. Castro Norma, Curtis María Luisa. (Enero 2002). Control microbiológico de materias primas y productos farmacéuticos no estériles. [http://www.ucv.ve/fileadmin/user\\_upload/facultad\\_farmacica/catedraMicro/10\\_Control\\_Microbiol%C3%B3gico\\_PNE.pdf](http://www.ucv.ve/fileadmin/user_upload/facultad_farmacica/catedraMicro/10_Control_Microbiol%C3%B3gico_PNE.pdf)
4. Herrera Gloria María; Argüello Galo, Nadia René; Martínez Ulloa, Yessenia María; (2004) Analisis Microbiológico de Fitofármacos No Obligatoriamente Estériles, elaborados por el Laboratorio Ecolife y comercializados en la ciudad de León, Nic. : UNAN Número de Adquisición: 191871; disponible en internet: [http://tesiteca.unanleon.edu.ni/ver\\_ficha.php?id\\_ficha=2082](http://tesiteca.unanleon.edu.ni/ver_ficha.php?id_ficha=2082)
5. Núñez Martínez, Kelvin José; Alvarado Cárcamo, Johanna María; Domínguez Osejo, Diana Elizabeth; Espinoza Delgado, Wendy María; (2005) seguimiento de la calidad microbiológica de los diferentes tipos de te comercializados en supermercados de león. León, Nicaragua. UNAN Número de Adquisición: 199120. Disponible en Internet: [http://tesiteca.unanleon.edu.ni/ver\\_ficha.php?id\\_ficha=2111](http://tesiteca.unanleon.edu.ni/ver_ficha.php?id_ficha=2111)
6. Aráuz Molina, Lissett, Andino Medina, Allan Noé; Espinoza Lira, Walter Manuel; Lagos Vásquez, Ariel Antonio (2007) determinación del límite microbiológico al jugo de morinda citrifolia l. (noni) con mayordemanda en farmacias y/o centros naturistas de la ciudad de león. León, Nic. : UNAN; Número de Adquisición: 206109. Disponible en internet: [http://tesiteca.unanleon.edu.ni/ver\\_ficha.php?id\\_ficha=2067](http://tesiteca.unanleon.edu.ni/ver_ficha.php?id_ficha=2067)



7. Bolaños, López. Lidia. Bolaños, López. Junieth. López Peralta Efraín. Enero-febrero 2007. Determinación de límite microbiano al jarabe de carao (cassia grandis L.) con mayor demanda por la población comercializado en centros naturistas de la ciudad de León.
8. Comisión Nacional de Normas, guías y Protocolos del Sector Salud. Norma General de Medicamentos de venta libre. Edición (2011).
9. Wikipedia. Calidad (2012). Disponible en internet: <http://es.wikipedia.org/wiki/Calidad>
10. Ruiz, Quiroz. Julio Reynaldo. (2008). Control Microbiológico de Calidad. Disponible en internet en: <http://html.rincondelvago.com/control-microbiologico-de-calidad.html>.
11. Gómez Ochoa, Guillermo León. Manual de inducción para la inspección y vigilancia de los establecimientos de distribución farmacéutica. (2003). Dirección Vigilancia y Control del Sistema General de Seguridad Social en Salud. Medellín.
12. Escoto Salinas. Lilian Alexandra.(Octubre 2009). Estabilidad de los medicamentos.disponible en internet en:  
<http://www.monografias.com/trabajos75/estabilidad-medicamentos/estabilidad medicamentos2.shtml>
13. Farmacopea de los Estados Unidos. USP 30 NF 25, <61>, pág. 91-105, 1756, 2085, 3764
14. Administración Nacional de medicamentos, alimentos y tecnología médica (ANMAT). Medicamentos de venta libre.
15. Wikipedia. Diazepam. (Febrero del 2012). Disponible en internet en:  
<http://es.wikipedia.org/wiki/Diazepam>



16. MERCK, S.A. de C.V. Naucalpan de Juárez, Edo. de México. Disponible en internet en: <http://www.medicamentos.com.mx/DocHTML/17932.htm#H>
17. Merck Centroamérica S.A. disponible en internet en: <http://www.medicamentos.com.mx/DocHTML/22153.htm>
18. Eutimia.com. Director: Dr. Luis I. Mariani. (1999 - 2007) Disponible en internet en: <http://www.eutimia.com/psicofarmacos/anticiclicos/verapamilo.htm>
19. S.S.A. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para farmacias y público en general. (Agosto de 2007). Siguiendo los lineamientos indicados por la NOM-177SSA1-1998, contra los productos innovadores o de referencia enlistados en las págs. 11 a 22 donde usted lo podrá consultar. Disponible en internet: [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi\\_2k8/PRODS/Captopril.htm4](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/PRODS/Captopril.htm4)
20. Prospectos.net. (Febrero 2010). Disponible en internet: [http://www.prospectos.net/captopril\\_pensa\\_25\\_mg\\_comprimidos](http://www.prospectos.net/captopril_pensa_25_mg_comprimidos)
21. Mariani. I. Luis. (Julio 2010). Publicidad en Eutimia.com. Disponible en internet: <http://www.eutimia.com/psicofarmacos/ansioliticos/diazepam.htm>
22. LABORATORIOS BOUZEN S.R.L. BUENOS AIRES. Disponible en internet: <http://www.bouzensa.com.ar/prospectos/diazepam.htm>
23. MK División de Tecnoquímicas, S.A. Disponible en internet: <http://www.plmfarmacias.com/colombia/DEF/PLM/productos/29891.htm>
24. Enciclopedia de los medicamentos. Disponible en internet: <http://www.salud.com/medicamentos/ambroxol.asp>
25. UBM Médica. (2010) Vademecum; Spain S.A; S.V.nº09/10-W-CM, disponible en internet <http://www.vademecum.es/principios-activos-ambroxol-r05cb06>.
26. Wikipedia. (2007) Ambroxol. Disponible en internet: <http://es.wikipedia.org/wiki/Ambroxol>



27. S.S.A. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para farmacias y público en general (agosto 2007). Siguiendo los lineamientos indicados por la NOM-177SSA1-1998, contra los productos innovadores o de referencia enlistados en las págs. 11 a 22 donde usted lo podrá consultar. Disponible en internet: [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi\\_2k8/prods/PRODS/Ambroxol.htm](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Ambroxol.htm)
28. MINECO, CONACYT, MIFIC Y et-al. Productos farmacéuticos. Validación de métodos analíticos para la evaluación de la calidad de los medicamentos. Disponible en internet: [http://www.puntofocal.gov.ar/notific\\_otros\\_miembros/slv91\\_t.pdf](http://www.puntofocal.gov.ar/notific_otros_miembros/slv91_t.pdf)
29. VI Congreso Regional de QFB. Agosto (2004). Disponible en internet: [http://www.respyn.uanl.mx/especiales/ee-10-2004/presentacion\\_de\\_trabajos%20\\_hm/05.htm](http://www.respyn.uanl.mx/especiales/ee-10-2004/presentacion_de_trabajos%20_hm/05.htm)
30. Farmacotecnia I. parámetros de calidad de los comprimidos. 2004. Universidad de Antioquia. Disponible en internet: <http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/10/parametros.html>
31. Giovanni López. Formas farmacéuticas liquididad. UNIVERSIDAD TECNICA PATICULAR DE LOJA. Disponible en internet: <http://www.slideshare.net/Dayshany/soluciones-7719840>
32. Monografía creada el 20 de Octubre de 2009. Equipo de Redacción de IQB. Disponible en internet: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c014.htm>
33. wikipedia. PH. Disponible en internet. <http://es.wikipedia.org/wiki/PH>.
34. Laboratorios ECAR. 2010. Disponible en internet: <http://www.cohan.org.co/content/43/export/1/LABORATORI/productos/calidad12863962558829.pdf>





# ANEXOS

## CUESTIONARIO

La siguiente información será utilizada para fines de nuestro estudio.

1. ¿Cuál es el medicamento que más compra?
2. ¿Porque compra medicamentos en las canastas?
3. ¿Cree que los medicamentos vendidos en canastas tengan la misma efectividad?  
Si\_\_ No\_\_
4. ¿Le ha provocado algún efecto no deseado el uso de estos medicamentos?  
Si\_\_ No\_\_
5. ¿Compra muy a menudo en estos lugares?  
Si\_\_ No\_\_



## **REACTIVOS**

### **Fosfato de potasio monobásico pH 7.**

### **Medios de cultivo**

1. Caldo Lactosa Broth pH  $6.9 \pm 0.2$
2. Caldo Triptica Soja pH  $7.3 \pm 0.2$
3. Caldo Celenito de cistina.
4. Agar Dextrosa de saboraud pH  $5.6 \pm 0.2$
5. Agar Triptica Soja pH  $7.3 \pm 0.2$
6. Agar XLD
7. Agar Macconkey
8. Agar Cetrimide
9. Agar Bair Parker

## **MATERIALES**

1.  $\frac{1}{2}$  libra de algodón
2. 120ml de alcohol al 70%
3. 1 rollo papel aluminio
4. 1 litro de cloro
5. 500g de detergente
6. Jabón líquido antibacterial PROTEX.

## **MUESTRAS**

1. Neurobión
2. Verapamilo.
3. Captopril.
4. Diazepam.
5. Acetaminofén.
6. Ambroxol.



### CRISTALERIA Y EQUIPOS

DESCRIPCION	CAPACIDAD	MARCA
Pipetas	5ml	KIMAX
Erlenmeyer	250ml	KIMAX
Placas Petri	-	KIMAX
Tubos de Ensayo sin rosca	-	PYREX
Asas de inoculación	-	-
Agitador eléctrico	-	-
Mortero y pilón	-	-
Mecheros	-	BUSHNNER
Gradilla	Para 30 tubos	-
Beakers	1000ml	-
Autoclave pequeño	-	PELTON & CRANE
Autoclave	-	ELECTRIC STEROCLAVE 25X
PHmetro	-	METTLER TOLEDO
Horno	-	PRECISION
Balanza triple brazo	-	OHAUS
Incubadora doble	-	PRECISION
Baño maria	-	PRECISION
Contador de colonias	-	QUEBEC
Compas	-	-

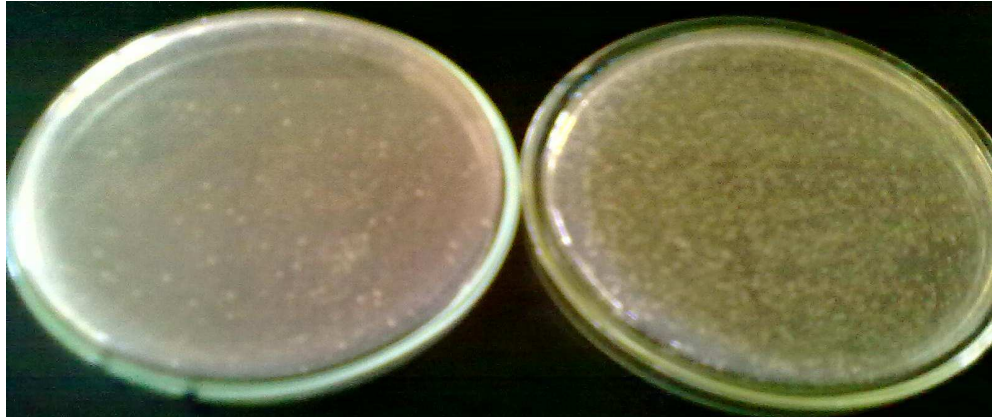


Carretilla de mano	-	-
Durómetro	150 N	ERWEKA
Desintegrador	-	ERWEKA

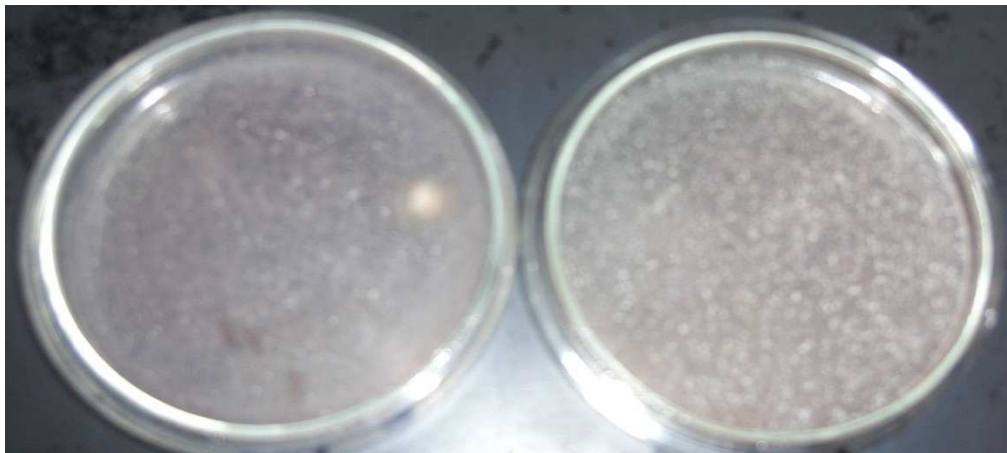


## **NEUROBIÓN 25000 INYECTABLE**

Bacterias Aerobias Mesofilas



Hongos y Levaduras



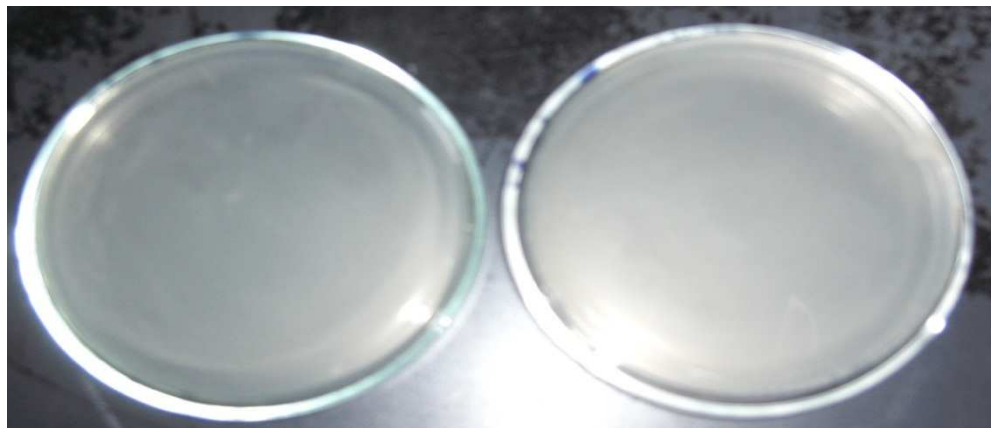


## VERAPAMILO TABLETAS

Bacterias Aerobias Mesofilas



Hongos y Levaduras



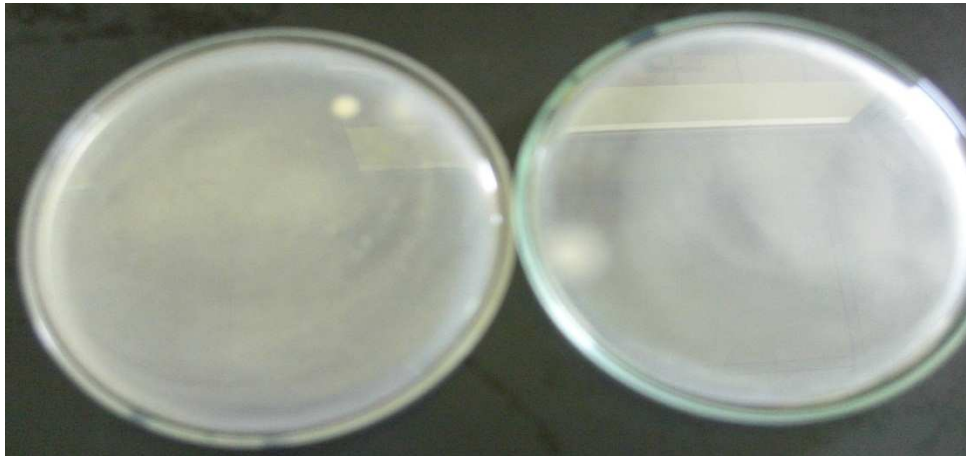


## **CAPTOPRIL TABLETAS**

Bacterias Aerobias Mesofilas



Hongos y Levaduras





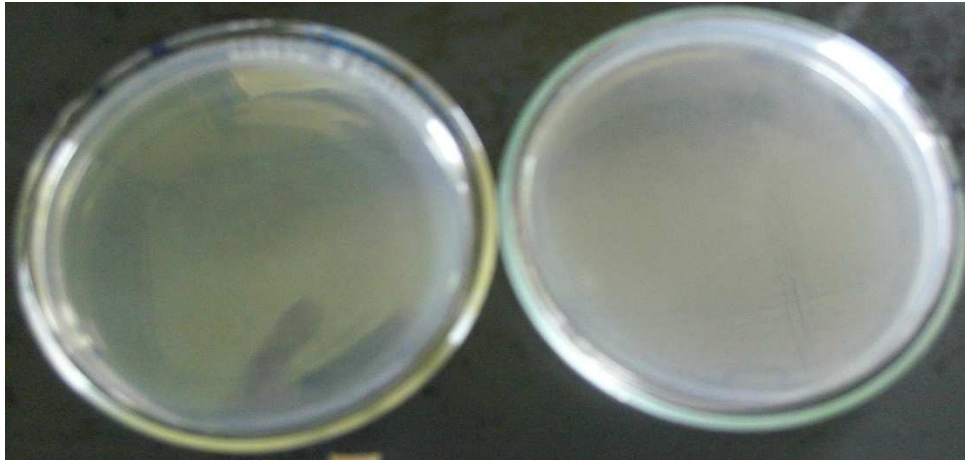


**DIAZEPAM TABLETAS**

Bacterias Aerobias Mesofilas



Hongos y Levaduras





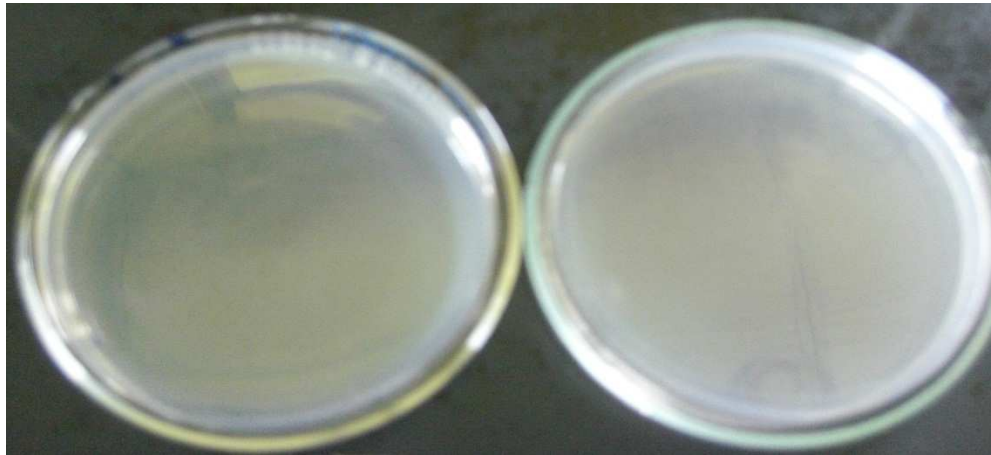


## ACETAMINOFÉN JARABE

Bacterias Aerobias Mesofilas



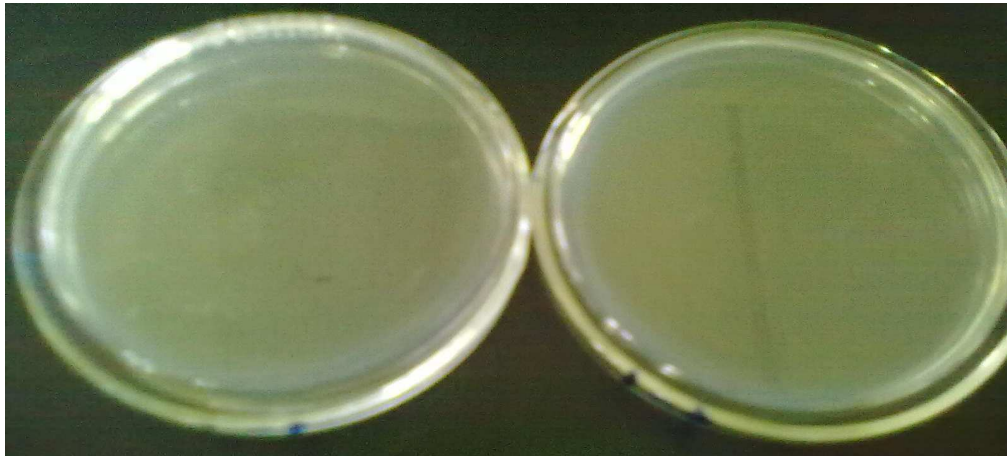
Hongos y Levaduras





## **AMBROXOL JARABE**

Bacterias Aerobias Mesofilas



Hongos y Levaduras



