

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
UNAN – LEON.
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS
CARRERA DE FARMACIA**



Verificación de la calidad microbiológica y del etiquetado en geles antiinflamatorios que se comercializan en diferentes puestos del mercado la estación “SANTOS BÁRCENAS” de la ciudad de León, Abril - Junio 2020

Monografía para optar al Grado de Licenciado Químico – Farmacéutico

AUTORES:

Br. Munguía Chavarría Eddy Fernando.

Br. Navas Quintero Daniel Antonio.

Br. Paguaga Cañada Ariela Nohemí.

TUTORA: MSc. Lissette Aráuz Molina

Septiembre, 2020

¡A la libertad por la Universidad!



Verificación de la calidad microbiológica y del etiquetado en geles antiinflamatorios que se comercializan en diferentes puestos del mercado la estación "SANTOS BÁRCENAS) de la ciudad de León Abril - Junio 2020

RESUMEN

El uso de medicamentos, ha venido en aumento en los últimos tiempos, se producen cada día más tipos y formas farmacéuticas de diferentes principios activos, conllevando cada uno de ellos a una mejor calidad de salud de las personas que los utilizan.

Debido a ese uso que va en ascendencia, podemos encontrar personas inescrupulosas que se han dedicado a la falsificación y comercialización de estos productos, provocando con ello problemas en la salud de la población que lo consume

En base a lo anterior, se realizó esta investigación, a fin de proporcionar a la población la información necesaria referente a la calidad microbiológica e inocuidad de algunos productos de fabricación artesanal. El principal objetivo del estudio fue Verificar la calidad microbiológica y del etiquetado en geles antiinflamatorios que se comercializan en diferentes puestos del mercado la estación de la ciudad de León. Abril – Junio 2020. Por medio de la evaluación microbiológica se buscaba determinar la inocuidad de los productos artesanales muestreados para el consumidor final.

Para la realización de este trabajo monográfico utilizamos diferentes métodos microbiológicos, establecidos en la RTCA 11.03.47:07 y USP 41. Obteniéndose que de las 4 muestras analizadas 2 cumplían con las especificaciones microbiológicas establecidas en la literatura consultadas. Del mismo modo, al evaluar el etiquetado ninguno cumplía con lo establecido en la RTCA 11.01.02:04.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA

UNAN – LEON

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

CARRERA DE FARMACIA

Por la presente, dejo constancia que he leído el trabajo monográfico presentado por los Bachilleres: **Eddy Fernando Munguía Chavarría, Daniel Antonio Navas Quintero y Ariela Nohemí Paguaga Cañada**, trabajo presentado como forma de culminación de estudios para optar al grado de Licenciado Químico - Farmacéutico cuyo tema es; **VERIFICACIÓN DE LA CALIDAD MICROBIOLÓGICA Y DEL ETIQUETADO DE GELES ANTIINFLAMATORIOS QUE SE COMERCIALIZAN EN DIFERENTES PUESTOS DEL MERCADO LA ESTACIÓN DE LA CIUDAD DE LEÓN ABRIL -JUNIO 2020**, la misma que reúne los requerimientos, y los méritos suficientes para ser sometida a evaluación por el tribunal examinador

En la ciudad de León, a los 31 días del mes de agosto del 2020

MSc. Lissette Arauz Molina

Tutora

AGRADECIMIENTOS.

Agradecemos a Dios, nuestros padres, familiares y amigos por habernos brindado su apoyo tanto moral y económico desde el comienzo de nuestra carrera, hasta lograr el objetivo trazado en nuestra formación profesional.

Agradecemos de forma especial a nuestra tutora de tesis, MSc. Lissette Aráuz Molina, por aceptar la dirección de este trabajo, por su tiempo dedicado y brindarnos su experiencia.

A la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, la cual nos abrió sus puertas para realizar nuestros estudios; a todas las autoridades de la misma y maestros que nos formaron como profesionales.

Br. Munguía Chavarría Eddy Fernando.

Br. Navas Quintero Daniel Antonio

Br. Paguaga Cañada Ariela Nohemí

DEDICATORIA.

A Dios.

Nuestro padre y creador, quien ha sido la principal fortaleza en el transcurso de mi camino; guiándome con éxito durante todo el periodo de preparación profesional y a quien debo la gracia por la sabiduría puesta en mí.

A mis padres.

Cándida Rosa Chavarría Rosales y Silvio Pedro Munguía por brindarme su apoyo desde el día en que nací, por sus consejos y por velar por mi bienestar ante cualquier circunstancia; siendo grandes ejemplos de superación.

A mis maestros.

A todos aquellos que dieron parte de su tiempo para mi formación personal, académica y profesional durante todo el periodo de aprendizaje.

A mis amigos.

Por su perdurable y afecto aliento, quienes contribuyeron incondicionalmente a lograr mis metas y objetivos propuestos.

Br. Munguía Chavarría Eddy Fernando.

DEDICATORIA.

A Dios.

A mi padre celestial, por darme el apoyo espiritual y la ayuda principal en la casa, gracias a la bendición que él nos brinda. Gracias Señor por ser tú el que me ha dado la fuerza para yo seguir adelante, mostrándome el camino correcto, mostrando el propósito de mi vida y dándome salvación.

A mis padres.

Julia Isabel Quintero Monjarrez y Pedro Rosalio Navas Montano, por obsequiarme su apoyo incondicional desde siempre, por enseñarme como ser una persona ejemplar, siendo ejemplos ellos mismos, por sus consejos los cuales me han servido a lo largo de mi vida y por cuidar de mí en toda momento.

A mis maestros.

Quienes fueron muy importantes, al brindar su tiempo y paciencia para formarnos en el ámbito académico y profesional durante mis estudios: Primaria, Secundaria y Universitaria.

A mis amigos.

A los más cercanos, hermanos quienes me dan consejos de buena fe, quienes me motivan a seguir adelante y en mantenerme constante en mi enfoque de ser un profesional.

Br. Daniel Antonio Navas Quintero.

DEDICATORIA.

A Dios.

Mi creador y salvador, quien me ha brindado fortaleza, sabiduría, alegría, paz y sobre todo mucho amor durante todo el transcurso de mi vida y profesionalización, a él sea toda honra y gloria por siempre.

A mis Abuelos.

Mauricio Andrés Paguaga Rugama y Bernarda Nohemí Rivera Bucardo, quienes compartieron conmigo su amor, tiempo, me han guiado con sus consejos y siempre han estado apoyándome en las situaciones difíciles de la vida, gracias por su dedicación y esfuerzo para culminar mis estudios universitarios.

A mis padres.

Mauricio Ariel Paguaga Rivera y Jerania del Socorro Cañada Espinoza quienes me han brindado su tiempo, enseñanzas y su brazo de apoyo para poder realizar mis estudios universitarios.

A mis tíos

Carlos Augusto Obregón Rivera y Dania Lissette Paguaga Rivera quienes han estado presentes en las diversas etapas de mi vida brindándome su apoyo incondicional y dándome ánimos para seguir adelante.

A mis maestros

Quienes de forma desinteresada me brindaron sus conocimientos y fortalecieron mis habilidades día a día, por ser dedicados a su labor y desempeño.

A mis amigos

Quienes han estado en el transcurso de mi carrera motivándome y compartiendo grandes momentos a mi lado.

Br Ariela Nohemí Paguaga Cañada

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
OBJETIVOS.....	7
MARCO TEORICO.....	8
HIPOTESIS.....	45
DISEÑO METODOLOGICO.....	46
RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS.....	57
CONCLUSION.....	61
RECOMENDACIONES.....	62
BIBLIOGRAFIA.....	63
ANEXOS.....	67



INTRODUCCIÓN

La curiosidad del hombre hacia el hallazgo de una alternativa para el alivio de sus enfermedades, lo han llevado a utilizar diferentes medios a su alcance empleando la mayoría de las veces algún tipo de sustancias o principios activos, que posean una gran cantidad de riquezas medicamentosas con actividades muy diversas unidas a material inerte.

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 en la elaboración de productos farmacéuticos a la que debe de seguir estrictamente métodos de preparación y procedimientos establecidos y validados cuidadosamente. Se sabe que los productos farmacéuticos pueden llegar a ser contaminados por varios elementos en diferentes puntos a lo largo de la línea de manufactura; la carga microbiana de los productos finales puede representar la contaminación de las materias primas, de los equipos con los cuales fueron elaborados, del ambiente, de las personas que operaron durante el proceso o de los envases dentro de los cuales fueron empacados. Algunos de estos contaminantes pueden ser patógenos, mientras que otros pueden desarrollarse en presencia de preservantes y afectar el producto (Archila, 2009)

Muchas de las sustancias químicas utilizadas en la fabricación de formas farmacéuticas semisólidas, no solo son parte de la formulación, si no que actúan como conservantes del producto final. Los conservantes son sustancias químicas antimicrobianas que se incorporan en los productos en muy pequeña concentración (entre un 0,0005 y un 1% de sustancia activa). Su función es prevenir la contaminación microbiana durante la fabricación, envasado, almacenamiento y uso cotidiano, es decir, le dan un mayor tiempo de vida al producto y son la principal barrera para evitar su contaminación con microorganismos perjudiciales para la salud del consumidor.



Verificación de la calidad microbiana y etiquetado de geles antiinflamatorios

La calidad microbiológica de las preparaciones semisólidas constituye un elemento importante para la salud pública. La mayor parte de estas formulaciones, contienen un porcentaje de agua, por lo que tienden a contaminarse fácilmente con bacterias y esporas. La contaminación microbiológica de estos productos proviene de fuentes como la materia prima o insumos, la carga microbiológica del ambiente, equipos y utensilios de fabricación, material de empaque y el personal responsable de la fabricación y envasado del producto. La presencia de microorganismos puede producir cambios físicos en los productos finales como variaciones de coloración, olores desagradables o cambios en la textura. Sin embargo, de no producir cambios físicos que alerten al consumidor a no utilizar el producto, este puede representar un alto riesgo para la salud, ya que puede causar irritaciones o infecciones si se aplica sobre piel lastimada, ojos, mucosas o si es utilizado por niños o personas con sistemas inmunitarios débiles.

El Ministerio de Salud de nuestro país, por medio de la oficina de la Dirección General de Regulación Sanitaria, es el órgano técnico-normativo encargado de la certificación, control y vigilancia de los procesos relacionados con la producción, importación, distribución, almacenamiento, comercialización, dispensación y expendio de productos farmacéuticos y afines. Esta entidad se encarga de emitir el registro sanitario para los productos previamente evaluados e inspeccionados que cumplan con los requisitos técnico-sanitarios mínimos para ser considerados aptos para su uso o consumo. En Nicaragua, las especificaciones microbiológicas de las preparaciones semisólidas se rigen según **NTON 26 005-07/ RTCA 11.03.47:07: Reglamento Técnico Centroamericano. Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Verificación de la Calidad, así como también por la Farmacopea Americana 41**, así como también de la **Farmacopea de los Estados Unidos (USP 41)**. Estas normas indican que los productos deben tener un límite máximo de recuento de microorganismos aerobios mesófilos de 1×10^4 UFC/g o mL., Recuento Total y Combinado de Hongos y Levaduras de 1×10^2 UFC/MI,



Verificación de la calidad microbiana y etiquetado de geles antiinflamatorios

además los microorganismos patógenos *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* deben estar Ausentes en 1 g o mL.

Existen ciertos estudios relacionados con esta temática, entre los cuales podemos citar:

Sánchez y Valverde 2012, realizaron un estudio titulado Verificación de la Calidad Microbiológica de un Fitoterápico Mariguanol en gel comercializado en Chinandega, León, Estelí y Managua durante el periodo enero - octubre 2012. Dicho estudio reveló que las muestras analizadas no cumplían con los parámetros establecidos en la RTCA 11.03.56:09 vigente. (Sánchez y Valverde 2012).

Mayorga et al., 2014 realizaron un trabajo de investigación en la que se Evaluó desde el punto de vista microbiológico productos cosméticos con baja actividad de agua. En este estudio se buscó confirmar que los productos con baja actividad de agua tienen una menor probabilidad de contaminarse con microorganismos patógenos, lo cual disminuye el riesgo microbiológico para el consumidor. Las muestras cosméticas analizadas no presentaron crecimiento de *E. coli*, *S. aureus* y *Ps. aeruginosa* a partir de 14 días después ser inoculadas artificialmente. (Mayorga, S. et. Al. 2014)

Otro estudio realizado por Cevallos, 2013 con el título: "Elaboración y Control de Calidad de una crema corporal hidratante a base de mucilagos y aromas naturales". En este trabajo de investigación, se elaboró una crema con la mezcla de los extractos de pera, jacaranda y mucílago de semillas de salvia hispánica tuvo efecto hidratante al eliminar la sequedad de la piel y se absorbe con rapidez en el área aplicada. Las cremas se prepararon con 0,2% de mucílago, con 15% de extractos de pera, jacaranda y mezcla de pera – jacaranda. Las pruebas microbiológicas demostraron que es un producto apto para el consumo ya que los rangos se



Verificación de la calidad microbiana y etiquetado de geles antiinflamatorios

encuentran dentro de las especificaciones para cosméticos, siendo todos inferiores a 1. (Cevallos, 2013)

Vega y Egoavil, 2015 realizaron una investigación titulada Evaluación de la calidad microbiológica de cremas faciales a base de productos naturales (lechuga, baba de caracol y concha de nácar) comercializados por centros naturistas en Huancayo, se trata de un estudio de tipo observacional descriptivo, de corte transversal, en las cuales se trabajó con una muestra de 30 potes de cremas faciales comercializados por centros naturistas en la provincial de Huancayo. Se sometió a estudio tres cremas faciales las cuales indicaron como resultados la existencia de bacterias aerobias mesófilas viables siendo los valores: Crema de lechuga (6960 UFC/g), crema de concha de nácar (7962 UFC/g), crema de baba de caracol (7134 UFC/g). Valores que superan el límite permisible. Por lo tanto, se evidenció que todas las muestras analizadas sobrepasan los límites permisibles, siendo su calidad microbiológica inaceptable y por tanto no apta para su empleo en humanos. (Vega, 2015).

Todos los medicamentos, en cualquier formas farmacéutica, están propensos a la contaminación microbiológica, en especial las geles por la cantidad presente de agua en estas preparaciones farmacéuticas, sumado a ello los lugares donde estos se expenden ya que las geles propuestas para este estudio son comercializadas en las canastas de los diferentes puestos del mercado la estación en la ciudad de León, repercutiendo negativamente de una u otra manera en la salud de las personas que usa estos productos, ya que se expanden libremente en estas canastas sin tener ningún control sobre ellas.

Por tal razón, nos propusimos verificar la calidad microbiológica de 4 lotes de geles de uso dérmico que se comercializan en las canastas de diferentes puestos del mercado la estación en la ciudad de León. La realización de este trabajo sirvió para



Verificación de la calidad microbiana y etiquetado de geles antiinflamatorios

verificar si los productos comercializados, cumplen con los parámetros de la calidad microbiológica para el uso de la población y si dichos productos sean seguros para no provocar riesgo en la salud del hombre después de su consumo.



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los medicamentos no estériles son productos susceptibles a la contaminación con microorganismos como bacterias, hongos, levaduras entre otros. La contaminación puede deberse a productos mal manejados con una calidad higiénica deficiente, todo ello puede acarrear daños tanto a la industria farmacéutica debido a que los microorganismos pueden degradar los principios activos de los productos o los excipientes alterando la composición de los geles, como también pueden generar daño a los consumidores ya que se pueden generar enfermedades al estar presente un microorganismo patógeno.

La presencia de microorganismos en los productos farmacéuticos de uso tópico puede producir cambios en el aspecto físico (color, olor y textura). En estas ocasiones, cuando el consumidor detecta signos visibles de alteración, reacciona rechazando el producto. Sin embargo, cuando la contaminación microbiológica no modifica el aspecto físico del producto representa un importante riesgo para la salud de las personas, ya que en estas condiciones estos productos pueden causar irritaciones o infecciones, particularmente si se aplica sobre piel lesionada, mucosas, ojos o en niños. (Leranoz, 2002)

Considerando solo las variables más importantes que influyen directamente en la calidad microbiológica de los productos comercializados en los diferentes mercados de la ciudad de León, en la presente investigación se planteó el siguiente problema:

¿Cuál es la calidad microbiológica y del etiquetado, que tienen los geles antiinflamatorios de uso dérmico comercializados en las canastas de diferentes puestos en el mercado la estación de la ciudad de León, Nicaragua, abril - junio del 2020?



OBJETIVOS

Objetivo general

Verificar la calidad microbiológica y del etiquetado de geles antiinflamatorios que se comercializan en diferentes puestos del mercado la estación de la ciudad de León.

Abril – Junio 2020

Objetivos específicos

- Determinar la presencia de Bacterias Aerobias Mesófilas tomando en cuenta las especificaciones microbiológicas **RTCA 11.03.47:07** y **USP 41**.
- Demostrar la presencia o ausencia de hongos y levaduras.
- Identificar la presencia de Bacterias Patógenas *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Salmonella SP*.
- *Demostrar la presencia de Microorganismos indicadores por medio del método del Número más Probable*
- Verificar la calidad del etiquetado en los geles antiinflamatorios utilizados en este estudio según el **RTCA 11.01.02:04**.



MARCO TEÓRICO

LA PIEL

La piel cubre toda la superficie corporal y continúa, a nivel de los orificios naturales, con el epitelio de los aparatos digestivo, respiratorio y genitourinario. La piel es una membrana de función protectora que interviene con sus pelos, uñas y glándulas en un gran número de actividades fisiológicas que tienden a mantener la homeostasis, esto es, la constancia del medio interno.

La piel protege al organismo del medio externo de varios modos:

1. Es una barrera selectiva frente a microorganismos y sustancias químicas;
2. Es una barrera selectiva para determinadas formas de energía calorífica, luminosa, etc.;
3. Es un órgano en donde radican receptores nerviosos que permiten recibir información –tacto, temperatura- del medio externo (Torralba A, 1978).

FORMAS FARMACÉUTICAS

La forma galénica o forma farmacéutica es el producto resultante de la preparación de un fármaco (principio activo) y un excipiente (principio inactivo) para constituir un medicamento con el fin de posibilitar su administración.

Existen muchas formulaciones diferentes para uso dermatológico, ya sea con fines terapéuticos o cosméticos, que se corresponden con distintas formas farmacéuticas.

Se pueden clasificar según su estado físico en tres grupos principales:

- ⊗ Líquidas: loción, fomento etc.
- ⊗ Semisólidas: ungüentos, pomadas, cremas, geles, etc.
- ⊗ Sólidas: polvos medicinales, etc.



FORMAS FARMACÉUTICAS SEMISÓLIDAS

Son preparaciones de consistencia semisólida destinadas a ser aplicadas sobre la piel o sobre ciertas mucosas con el fin de ejercer una acción local o dar lugar a la penetración percutánea de principios activos; o por su propia acción emoliente o protectora. Tienen un aspecto homogéneo.

Las preparaciones semisólidas tópicas están constituidas por una base, simple o compuesta, en la cual habitualmente se disuelven o se dispersan uno o más principios activos. La composición de esta base puede tener influencia sobre los efectos de la preparación y sobre la cesión del principio o principios activos. Las bases utilizadas para este tipo de preparaciones pueden ser sustancias de origen natural o sintético y pueden estar constituidas por un sistema de una o varias fases.

De acuerdo con la naturaleza de la base, las preparaciones semisólidas pueden tener propiedades hidrofílicas o hidrofóbicas. Estas pueden contener excipientes adecuados, como agentes antimicrobianos, antioxidantes, estabilizantes, emulgentes y espesantes.

Las preparaciones destinadas a ser aplicadas en heridas abiertas o en la piel gravemente dañada deben de ser estériles.

Algunos términos muy utilizados en semisólidos son emoliente que significa de carácter oclusivo y demulcente que es la capacidad de formar una capa de protección. Se aplican sobre la piel, ya sea con fines terapéuticos o cosméticos, encontrándonos numerosas formulaciones de diversa naturaleza fisicoquímica.



Características:

Las bases utilizadas pueden ser sustancias de origen natural o sintético y estar constituidas por un sistema de una o varias fases.

Las formas de consistencia semisólida constituyen el grupo más amplio dentro de las formulaciones de aplicación sobre la piel y diversas mucosas.

Sus propiedades se deben a su comportamiento reológico tipo plástico, según el cual los semisólidos mantienen su forma y se adhieren como una película, pero cuando se aplica una fuerza externa sobre ellos se deforman con facilidad y fluyen. (Proyecto lumbre, 2013)

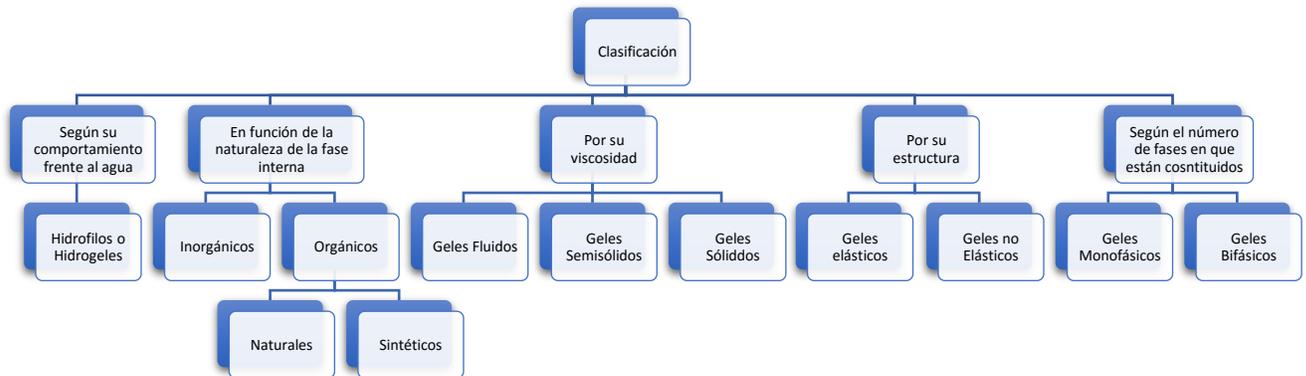
Geles

Un Gel es una preparación semisólida que contienen el o los principios activos y aditivos sólidos en un líquido que puede ser agua, alcohol o aceite de tal manera que se forma una red de partículas atrapadas en la fase líquida

Características: Son sustancias semisólidas, que se forman al tratar líquidos con gelificantes. A la temperatura de la piel disminuye su viscosidad (útil en zonas pilosas) y pierde rápido el agua (efecto evanescente). No contienen lípidos, por lo que están recomendados en pieles grasas.



Figura N° 1: Clasificación de los Geles



Usos: Los geles como formas farmacéuticas tópicas son óptimas en tratamientos dérmicos debido a que liberan el principio activo de manera rápida y con probabilidad de obtener efectos sistémicos; son fácilmente eliminables y evitan el efecto del primer paso; el principal componente en su formulación es el agente gelificante.

Propiedades de los geles:

- Pueden presentar consistencia sólida o semisólida. Muchos geles fluidifican por agitación y al dejarlos en reposo un tiempo recobran su estructura de gel; este fenómeno se conoce con el nombre de tixotropía.
- Son elásticos, es decir, presentan la capacidad de recuperar su forma inicial tras una deformación ocasionada por la aplicación de una fuerza.
- En general tienen una buena extensibilidad, dando lugar a la formación de películas.
- Algunos de ellos tienen un tacto adhesivo.
- Son transparentes, aunque la transparencia varía según el polímero utilizado.
- Al estar constituidos en su mayor parte por agua son muy refrescantes.



Verificación de la calidad microbiana y etiquetado de geles antiinflamatorios

- Admiten la incorporación de grandes cantidades de alcohol y otros disolventes hidromiscibles.
- Son estables en rangos muy concretos de pH, por lo que es importante realizar una correcta selección del polímero gelificantes.

Composición: un sistema coloidal donde la fase continúa es sólida y la dispersa es líquida. Los geles presentan una densidad similar a los líquidos, sin embargo su estructura se asemeja más a la de un sólido. Metilcelulosa, agar, gelatina, propilenglicol, galato de propilo, edetato disódico, carboxipolímero) en un líquido (agua). Se suele añadir hidróxido sódico o ácido clorhídrico para ajustar el pH.

Ejemplo: La más común es el gel diclofenaco un antiinflamatorio.

Cataplasmas

Características: Son pastas espesas y húmedas, de componentes muy variables, que se aplican a un punto determinado del cuerpo. Las cataplasmas calientes tienden a ablandar la piel, cuyos poros se dilatan y absorben, por ósmosis, los principios terapéuticos incorporados.

Usos: La cataplasma es particularmente eficaz en problemas dermatológicos, dolores articulares y musculares, quemaduras y reumatismos.

Composición: Es posible prepararlas con una gran diversidad de ingredientes, como frutas, hortalizas, plantas y hierbas, tradicionalmente se hacían con harina de trigo, lino u otros cereales especialmente ricos en fibra vegetal.

Ejemplo: El ajo machacado, es un buen ejemplo de cataplasma. (Laura, 2009)



Pasta

Tipos: Según las características químicas de la fase dispersante, las pastas pueden clasificarse en pastas grasas o pastas al agua.

Características: Preparaciones semisólidas similares a las pomadas o ungüentos, de consistencia blanda y compuestas por un elevado porcentaje (40-50%) de polvos absorbentes, los cuales son dispersados en uno o varios componentes de naturaleza líquida o semisólida. Si el porcentaje de polvos es inferior a un 20% del total de la preparación, la formulación pasará a considerarse pomada o ungüento en lugar de pasta.

Composición: Las Pastas grasas están formadas por una fase grasa compuesta generalmente por excipientes tipo vaselinas, aceites (minerales, vegetales o animales), lanolina, etc., sobre la cual se dispersa la mezcla de polvos que forman parte de la formulación.

Ejemplo: El más representativo y más utilizado de este grupo es la conocida pasta Lassar. Ácido salicílico (2%).Óxido de cinc (5%).Almidón de arroz (25%).Vaselina filante csp (100 g).

Usos: Es el conseguir una disminución de temperatura de la zona inflamada. Otra de las funciones atribuibles a este tipo de formulaciones es la protección de la superficie cutánea lesionada y/o inflamada. (GARROTE, Nov.2001)



Ungüentos.

Tipos. De acuerdo con la naturaleza de la base, la preparación puede tener características hidrofílicas o hidrofóbicas.

Características: Los ungüentos son preparaciones que tienen como base un elemento graso (vaselina o aceites vegetales) al cual se le añade extractos de plantas medicinales.

Estos ungüentos se pueden comprar comercialmente o se pueden elaborar en forma casera.

Composición: Los ungüentos o pomadas, están constituidos por grasas o sustancias de parecidas características que presenten aspecto semisólido a 25°C. La base más usualmente conocida es el glicerol.

Usos: Los ungüentos sirven para tratar, por ejemplo, dolores musculares o algún problema de piel, como granos, forúnculos, arrugas o acné, entre otros. (Farmacopea Oficial Española, 1999)

Pomadas

Características: Grupo de preparados farmacéuticos muy heterogéneo, caracterizado por su consistencia semisólida.

Las pomadas deben ser estables durante todo el tiempo que dura el tratamiento o hasta que se hayan consumido totalmente.



Verificación de la calidad microbiana y etiquetado de geles antiinflamatorios

Composición: Consistencia semisólida que contienen hasta un 40% de agua sobre una base grasa.

Tipos: Oleosa, absorbente, hidrosoluble (gel) y emulsiva (leches y cremas)

Usos: Sirven de vehículos a sustancias medicinales, y también actúan como emolientes y protectoras.

Ejemplo: Vick Vaporub, lidocaína (EcuRed, 2011)

Cremas

Tipos: Las cremas pueden ser, hidrófobas (Emulsiones W/O) e hidrófilas (Emulsiones O/W)

Características: Preparación líquida o semisólida que contiene el o los principios activos y aditivos necesarios para obtener una emulsión.

Usos: Son preparados para el uso tópico.

Composición: Las cremas son a base de agua (a diferencia de un ungüento o pomada) contienen de un 60 a 80% de agua, para poder formar un líquido espeso y homogéneo.

Ejemplo: Clotrimazol (Lieberman, 2010)



Buenas Prácticas de Fabricación (BPF)

Se entiende como Buenas Prácticas de Fabricación al conjunto de instrucciones prácticas, reglas operativas y directrices de organización, encaminadas específicamente a controlar todos los factores del proceso productivo que puedan influir en la calidad final del producto cosmético, principalmente factores humanos, técnicos y administrativos. Entre los distintos apartados que se recogen en dicha norma se encuentran los referentes a personal, locales, equipos, materias primas, producción, laboratorio de control de calidad y tratamiento de producto fuera de especificación (Plaza, 2016).

Las buenas prácticas de Fabricación deben permitir que los productos elaborados reúnan condiciones técnico-sanitarias adecuadas para asegurar su calidad durante su tiempo de vida útil.

Control de calidad de formas farmacéuticas semisólidas

El control de calidad es un sistema que permite asegurar los procesos productivos y garantizar que el producto final cumpla con las normas y legislaciones según corresponda.

Todos los productos farmacéuticos deben reunir condiciones técnico-sanitarias que estén previamente definidas y sean adecuadas para asegurar la calidad durante el proceso de fabricación y la vida útil del producto (Plaza, 2016). El control de calidad no solo garantiza que un producto llegue en óptimas condiciones a las manos del cliente, sino que debe garantizar su conservación en el tiempo después de abierto el envase y estando en contacto directo reiteradas veces con diferentes superficies del cuerpo humano. Por tal motivo, se realizan análisis o evaluaciones específicos para cada producto de acuerdo a sus componentes, al público al que va dirigido y según



la normativa de cada País. Los análisis más comunes son la evaluación sensorial y organoléptica, análisis fisicoquímicos y microbiológicos.

Control microbiológico de formas farmacéuticas semisólidas

El control de calidad microbiológico es un punto fundamental durante la evaluación de un producto. La pérdida de calidad de un producto puede ser debido a la presencia de microorganismos patógenos o de microorganismos que alteran el producto de tal manera que lo convierten en no apto para el consumo humano (Torres,2006).

Por esta razón, es necesario el control microbiológico no solo en el producto terminado si no durante todo el proceso de fabricación.

Los microorganismos en los productos pueden ser controlados por eliminación, inhibición de su multiplicación o por su destrucción total. Los métodos dependen de la sensibilidad de los microorganismos que se tienen que controlar y del propio producto (Torres, 2006).

En un producto terminado resulta preceptivo asegurar, en primer lugar, que esté libre de un tipo y número determinados de microorganismos que puedan afectar, tanto a la calidad del producto como a la salud del consumidor. En segundo lugar, es preciso asegurar que los microorganismos que se introduzcan durante la vida normal del producto, no afecten de manera negativa a la calidad y seguridad del producto (Plaza, 2016).



Verificación de la calidad microbiana y etiquetado de geles antiinflamatorios

A continuación, se explican más detalladamente cada uno de estos microorganismos y la importancia de su detección tanto para la conservación producto como el impacto en la salud del ser humano.

Límites Microbianos. Abad López, M. Díaz Sánchez, D. Sánchez Bustamante, E. Silva López, J. y Vega Torres, M. (2016).

Los límites microbianos son las pruebas por medio de las cuales se estima un número de microorganismos aerobios, mohos y levaduras presentes en especialidades farmacéuticas y determinar si dichas especialidades están exentas de ciertos microorganismos patógenos, estas especialidades incluyen:

- Materia Prima
- Producto en Proceso
- Producto Terminado

Esta es una prueba que permite darle protección al consumidor, ya que asegura la calidad microbiológica del producto. Por lo que la industria farmacéutica reconoce la necesidad de un control microbiológico de estos productos desde el punto de vista: salud pública, estabilidad del producto y financiero.

Microorganismos mesófilos aerobios.

Los mesófilos aerobios son microorganismos capaces de desarrollarse en presencia de oxígeno libre, a la presión ordinaria y a una temperatura comprendida entre 15°C y 45°C, siendo el rango de temperatura óptima de crecimiento de entre 30°C y 40°C.

Estos microorganismos reflejan la calidad sanitaria de los productos analizados, así como las condiciones higiénicas utilizadas durante el proceso de fabricación y



almacenamiento. Es decir, el recuento de estos microorganismos se considera como un indicador del grado de contaminación y de la vida útil del producto. Un recuento elevado de estos microorganismos podría significar, entre otros motivos, la excesiva contaminación de la materia prima, deficiente manipulación durante el proceso de elaboración, la alteración del producto, etc. El recuento de microorganismos aerobios mesófilos estima la carga microbiana total, sin especificar los tipos de microorganismo. Un recuento bajo de aerobios mesófilos no implica o no asegura la ausencia de patógenos, así como un recuento elevado no implica presencia de flora patógena.

Hongos y Levaduras.

En el campo de la microbiología industrial se estudia tanto la acción nociva de los hongos en los alimentos y productos manufacturados, como el empleo de estos organismos en fermentaciones industriales en el campo de la biotecnología. Pertenecen a grupos taxonómicos muy diversos, aunque se pueden observar a simple vista, estos producen estructuras diminutas, reproductoras y vegetativas, que no es posible estudiar sin la ayuda del microscopio. Comúnmente se da el nombre de moho a ciertos hongos multicelulares filamentosos, dotados de un micelio verdadero y cuyo crecimiento en los alimentos se conoce fácilmente por su aspecto aterciopelado o algodonoso. Por esta razón, no es seguro establecer el límite entre los hongos y ciertos organismos productores de esporas y de micelio de las levaduras (Pascual, 2000).

Las levaduras son hongos que crecen generalmente en forma de agregados sueltos de células independientes, que pueden ser globosas, ovoides, piriformes, alargadas o casi cilíndricas. En algunos casos, forman cadenas de células alargadas adheridas de modo suelto, semejantes a un micelio, por lo que se las denomina pseudomicelio. Algunas especies forman breves extensiones de verdadero micelio, con frecuencia



ramificado. De acuerdo con lo expuesto, según se ha comentado, no existe un límite de separación definido entre las levaduras y otros hongos que forman un micelio típico (Pascual, 2000). Las levaduras, cuando crecen sobre medios sólidos, forman colonias de aspecto característico que recuerda a las colonias bacterianas. En casi todas las especies de interés industrial, la manera general de reproducción vegetativa es por gemación. Muchas de ellas presentan reproducción sexual por medio de ascosporas, a diferencia de los hongos, las levaduras no pueden identificarse solamente por sus caracteres morfológicos; se precisa la ayuda de pruebas bioquímicas para la identificación específica (Pascual, 2000).

Microorganismos patógenos.

Un patógeno se define como un organismo que tiene la capacidad de causar enfermedad. Esa capacidad depende de diversos factores, que incluyen la dosis, la puerta de entrada al organismo y especialmente la susceptibilidad del huésped. Las bacterias patógenas deben esta capacidad a ciertas características o atributos de virulencia. Cuando los mecanismos de defensa del huésped se hallan comprometidos o totalmente suprimidos ciertos microorganismos considerados no patógenos pueden causar enfermedades que se denominan infecciones oportunistas, incluso, en ciertas circunstancias, el agente de la enfermedad puede provenir de la propia flora microbiana normal del paciente (Gudiño, 2013).

Las especies de bacterias patógenas de importancia en la industria cosmética son:

Escherichia coli

Pertenece a la familia Enterobacteriaceae o bacterias entéricas. Es un bacilo Gram negativo que forma parte de la microflora del tracto intestinal del hombre y de algunos animales. Son células cilíndricas, de 1.1-1.5 x 2.0-6.0 μm , que pueden presentarse individuales o en pares. Aeróbicas o aeróbicas facultativas, con tipo de



Verificación de la calidad microbiana y etiquetado de geles antiinflamatorios

metabolismo respiratorio y fermentativo. Produce ácido y gas de la mayoría de carbohidratos. Es oxidasa negativa y fermenta la lactosa. Usualmente, no produce ácido sulfhídrico (Gudiño, 2013).

La mayoría de cepas de *E. coli* son inofensivas, sin embargo, existen cepas capaces de producir un amplio espectro de enfermedades, entre ellas infección urinaria, septicemia, meningitis o enfermedad diarreica. Sólo algunas cepas de *E. coli* son agentes etiológicos de infecciones gastrointestinales. Estas cepas patógenas entéricas se diferencian entre si y de las no patógenas por su biotipo, generalmente asociado a la presencia de plásmidos (Gudiño, 2013).

Las cepas de *E. coli* se clasifican en los siguientes seis patotipos según sus características clínicas y epidemiológicas, y los factores específicos que determinan su virulencia: *E. coli* enteropatógena (ECEP), *E. coli* enterohemorrágica (ECEH), *E. coli* enterotoxigénica (ECET), *E. coli* enteroinvasiva (ECEI), *E. coli* enteroagregativa (ECEAgg) y *E. coli* de adherencia difusa (ECAD) (Michelli, E. et al., 2016). ECET causa la diarrea del viajero. ECEH causa una diarrea hemorrágica y a veces puede causar insuficiencia renal y hasta la muerte. Estos problemas tienen más probabilidades de ocurrir en niños y en adultos con sistemas inmunológicos debilitados (Andrade y Valdivieso, 2012).

E. coli es patógeno indicador de contaminación fecal. Indica manejo inadecuado, falta de equipo personal de bioseguridad en el proceso de elaboración del producto y/o deficiencia en la esterilidad de la materia prima (Andrade y Valdivieso, 2012).

Salmonella sp

Los microorganismos del género *Salmonella* son bacilos, Gram negativos, anaerobios facultativos, pertenecientes a la familia Enterobacteriaceae. Su tamaño



Verificación de la calidad microbiana y etiquetado de geles antiinflamatorios

oscila de 0,3 a 1 μm x 1,0 a 6,0 μm . Son móviles debido a la presencia de flagelos peritricos, a excepción de *S. gallinarum* y *S. pullorum* (Linder, 1995).

Poseen un metabolismo oxidativo y fermentativo. Producen ácido y a menudo gas durante la fermentación de la glucosa u otros hidratos de Carbono, son catalasa positivos (salvo raras excepciones) y oxidasas negativas. Se multiplican bien en medios ordinarios. Las colonias son al cabo de 18 a 24 horas de 2 a 3 μm de diámetro salvo algunos serotipos que producen colonias enanas. Entre otras características bioquímicas se cuentan reducción de nitratos a nitritos, utilizan citrato como única fuente de Carbono, producen H_2S , son ureasas negativas, no desaminan Fenilalanina, y son tetrionato reductasas (Linder, 1995).

Estos microorganismos que se hallan ampliamente distribuidos en la naturaleza, se encuentran en el tracto gastrointestinal de los mamíferos domésticos y salvajes, los reptiles, las aves y los insectos. Se trata de comensales eficaces y también patógenos que producen un espectro de enfermedades en el hombre y los animales. Algunos serotipos de Salmonella, tales como *S. typhi*, *S. paratyphi* y *S. sendai*, están muy adaptados a su huésped y no tienen otros huéspedes naturales conocidos.

Staphylococcus aureus

Es una bacteria esférica (coco) Gram-positiva de 0.5 a 1.5 μm de diámetro que puede encontrarse agrupada en pares, en cadenas cortas o en grupos en forma de racimos de uva que puede encontrarse agrupada en pares. No tiene movilidad y no forma esporas, es anaerobia facultativa y de metabolismo fermentativo. Taxonómicamente el género *Staphylococcus* pertenece a la familia *Staphylococcaceae*. Las colonias habitualmente son opacas y de color blanco o crema, a veces, amarilla a naranjas. Es catalasa positiva, oxidasa negativa y con frecuencia reduce el nitrato y a nitrito. Crece en medios con 10% de cloruro de sodio.



Verificación de la calidad microbiana y etiquetado de geles antiinflamatorios

La temperatura óptima de crecimiento es 30 –37°C (Gudiño, 2013), sin embargo, puede llegar a desarrollarse en temperaturas de entre 15-45°C. La mayoría de cepas son coagulasa-positiva (Andrade y Valdivieso, 2012). Es una especie muy sensible a la acción del calor y de los desinfectantes (Torres,2006).

Normalmente vive en la piel y además en los pasajes nasales sin causar daño, pero pueden causar infección cuando penetran la piel a través de un corte o una úlcera, o cuando dichas bacterias ingresan al cuerpo a través de un catéter o un tubo de respiración.

Casi todas las cepas de *S. aureus* producen un grupo de enzimas y citotoxinas. Dentro de estas hay cuatro hemolisinas (alfa, beta, gamma y delta), nucleasas, proteasas, lipasas, hialuronidasa y colagenasa. La función principal de estas proteínas es ayudar a degradar los tejidos locales para convertirlos en nutrientes para las bacterias (Bustos, Hamdan, y Gutiérrez 2006).

Staphylococcus aureus causa infecciones del sistema nervioso central e infecciones profundas como osteomielitis y endocarditis. Es causante de infecciones respiratorias como neumonía, infecciones del tracto urinario y es la principal causa de infecciones nosocomiales.

Provoca intoxicación alimentaria al liberar sus enterotoxinas en los alimentos y produce el síndrome del shock tóxico al liberar súper antígenos en el torrente sanguíneo. Además, causa septicemia, impétigo y fiebres (Bustos, J. etal., 2006).

La mayoría de las infecciones por *Staphylococcus aureus* se presentan en personas con sistemas inmunitarios débiles, generalmente pacientes que se encuentran en



hospitales y se propaga mediante el contacto directo con una persona infectada, tocando superficies o elementos contaminados con la bacteria o compartiendo objetos personales que hayan tocado la piel infectada. Las infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina son conocidas como infección por MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) un tipo de bacteria potencialmente peligrosa que es resistente a ciertos antibióticos, puede causar infecciones de la piel y de otro tipo y está relacionada con cuidados médicos o intrahospitalaria, de ahí sus siglas HA-MRSA (Hospital-acquired or health care associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*). Las personas que han sido hospitalizadas o que se han sometido a una cirugía dentro del último año tienen un alto riesgo de padecer esta afección, al igual que las personas que reciben ciertos tratamientos, tales como diálisis (Andrade y Valdivieso, 2012).

La prevalencia de estas cepas en la comunidad se ha incrementado sustancialmente. Si no se toman las medidas adecuadas para entender y controlar la cambiante epidemiología y sintomatología clínica, puede convertirse en un importante problema de salud en un futuro cercano (Bustos, J. et al., 2006).

La presencia de *S. aureus* en el producto terminado indica un manejo inadecuado en el proceso de elaboración del producto y una incorrecta manipulación del personal involucrado.

Pseudomona aeruginosa

Este patógeno es procedente de suelo, agua, plantas y animales. *P. aeruginosa* son células planas o ligeramente curvadas, de 0.5 –1.0x 1.5 –5.0 µm. Es una bacteria Gram negativa de motilidad unipolar, se la encuentra en pares y ocasionalmente en cadenas cortas. Es aerobio obligado y oxidasa positiva. Crece a temperaturas óptimas de entre 37°C a 42°C; sin embargo, su crecimiento a 42°C ayuda a



Verificación de la calidad microbiana y etiquetado de geles antiinflamatorios

diferenciarla de otras especies de *Pseudomonas* en el grupo fluorescente (Andrade y Valdivieso, 2012).

Forma colonias redondas y lisas de color verde fluorescente. Con frecuencia produce piocianina, un pigmento azulado no fluorescente que difunde en agar. Muchas cepas también producen pioverdina, el pigmento fluorescente que confiere color verdoso al agar. Algunas cepas producen pioverdina, pigmento rojo oscuro piorrubina o piomelanina, pigmento negro. No fermenta los carbohidratos, pero muchas cepas oxidan la glucosa (Andrade y Valdivieso, 2012).

Es nutricionalmente versátil, no requiere de factores de crecimiento orgánicos (Torres, 2016), por esta razón, no requiere medios enriquecidos para crecer y puede sobrevivir y multiplicarse en límites amplios de temperatura en casi cualquier ambiente, incluso aunque éste se caracterice por un contenido elevado de sal (Gudiño, 2013).

Este patógeno oportunista de individuos inmuno comprometidos, infecta el tracto pulmonar, el urinario, tejidos, heridas, y es el causante de otras enfermedades en la sangre. También es causante de dermatitis, originada por disminución del control de la calidad del agua de uso doméstico (Gudiño, 2013)

La *P. aeruginosa* es patógena cuando se introduce en mucosas y piel lesionadas por daño tisular directo o cuando hay neutropenia, como en la quimioterapia contra el cáncer (Andrade y Valdivieso, 2012).

Produce infección en heridas y quemaduras formando pus de color azul verdoso. Cuando se introduce por punción lumbar causa meningitis, cuando la vía de entrada



Verificación de la calidad microbiana y etiquetado de geles antiinflamatorios

son catéteres, instrumentos o soluciones irrigantes causa infección del aparato urinario. La afección del aparato respiratorio, en especial por aparatos respiradores contaminados, produce neumonía necrosante. Esta bacteria se observa con frecuencia en la otitis externa leve de los nadadores y en pacientes diabéticos puede producir otitis externa invasora (maligna).

La *P. aeruginosa* y otras bacterias Gram negativas pueden colonizar los sistemas de purificación de agua por la formación de biofilms. Los Biofilms (o biopelículas) son masas de microorganismos vivos o muertos que se acumulan dentro de los reservorios de agua, cañerías u otras superficies inertes como acero inoxidable de equipos y mesas. Otros organismos o materiales pueden ser atrapados en las láminas del biofilm, incluyendo nemátodos, algas, bacterias, hongos y depósitos minerales. Estas estructuras una vez formadas son muy difíciles de remover con el uso de agentes sanitizantes (Cerra et al.,2013).

La presencia de este patógeno indica un manejo inadecuado en el proceso de elaboración del producto y deficiencia en la asepsia de la materia prima (Andrade y Valdivieso, 2012), así como deficiencias en los conductos de entrada de agua para proceso.

Determinación de coliformes totales

La definición generalmente aceptada para el término “coliformes” describe a estos microorganismos como bacilos Gram negativos, no esporulados, aerobios o anaerobios facultativos que fermentan la lactosa con producción de ácido y gas, aunque algunos pueden ser fermentadores tardíos o no fermentadores, como *Citrobacter* y *Serratia*, respectivamente. (Camacho, A., Giles, M. Ortigón, A. Palao, M. Serrano B. y Velázquez O. 2009).



Verificación de la calidad microbiana y etiquetado de geles antiinflamatorios

La mayoría de los coliformes pueden encontrarse en la flora normal del tracto digestivo del hombre o animales, por lo cual son expulsados especialmente en las heces, por ejemplo, *Escherichia coli*. Por esta razón, su presencia constante en la materia fecal, los coliformes son el grupo más ampliamente utilizado en la microbiología como indicador de prácticas higiénicas inadecuadas. Como los coliformes también pueden vivir en otros ambientes, se distingue entre coliformes totales y coliformes fecales. (Camacho, A., Giles, M. Ortegón, A. Palao, M. Serrano B. y Velázquez O. 2009).

El uso de los coliformes como indicador sanitario puede aplicarse para: (Camacho, A., Giles, M. Ortegón, A. Palao, M. Serrano B. y Velázquez O. 2009).

- ✓ La detección de prácticas sanitarias deficientes en el manejo y en la fabricación de los alimentos.
- ✓ La evaluación de la calidad microbiológica de un producto, aunque su presencia no necesariamente implica un riesgo sanitario, cuando los coliformes son de origen no-fecal.
- ✓ Evaluación de la eficiencia de prácticas sanitarias e higiénicas en el equipo.
- ✓ La calidad sanitaria del hielo y los distintos tipos de agua utilizados en las diferentes áreas del procesamiento de alimentos.

La demostración y la cuenta de microorganismos coliformes, puede realizarse mediante el empleo de medios de cultivos líquidos o sólidos con características selectivas o diferenciales. (Camacho, A., Giles, M. Ortegón, A. Palao, M. Serrano B. y Velázquez O. 2009).

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



Verificación de la calidad microbiana y etiquetado de geles antiinflamatorios

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 N° 1. Número más probable.

Combinaciones Observadas de Número de Tubos que Evidencian Crecimiento en cada Grupo			Número más Probable de Microorganismos por g o por ml.
N° 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



Verificación de la calidad microbiana y etiquetado de geles antiinflamatorios

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

Fuentes de contaminación

El origen de la contaminación de los productos proviene de alguna o algunas de las siguientes fuentes:

Materia prima:

La utilización de materia prima contaminada, generalmente origina un producto de mala calidad, el grado de contaminación de la materia prima depende del origen de esta, la materia prima natural es más contaminada que la materia prima sintética, el agua utilizada en la fabricación del producto es uno de los factores de más frecuente contaminación (Andrade y Valdivieso, 2012).

Con frecuencia los productos naturales son más propensos a la proliferación microbiana. Los extractos de plantas pueden contener esporas microscópicas que pueden llegar a germinar en el producto final (Guerra, 2003).

Por estas razones, el proceso de producción debe cumplir con las Buenas prácticas de Manufactura y para asegurar la calidad e inocuidad del producto final, se



recomienda tomar muestras del producto en alguna fase de producción y después del envasado.

Ambientes:

Los hongos y esporas bacterianas son microorganismos que están presentes en el aire y pueden entrar en contacto con el producto, para evitar esto se debe reducir las corrientes de aire dentro del área de fabricación y empaque (Andrade y Valdivieso, 2012).

Las empresas productoras deben contemplar las más estrictas medidas de higiene y desinfección ya que la contaminación del producto se puede dar mediante prácticas deficientes en la sanitización y limpieza de las áreas de producción, almacenamiento y/o las áreas donde se maneja la materia prima (Andrade y Valdivieso, 2012).

Equipos/utensilios:

Al igual que los ambientes, los equipos y utensilios deben contemplar las más estrictas medidas de higiene y desinfección, ya que estos estarán en contacto directo con el producto. Debido a su misma estructura, los equipos tienen a acumular residuos entre las partes poco visibles o internas, por lo que las empresas productoras deben realizar mantenimientos que permitan prevenir una posible contaminación (Andrade y Valdivieso, 2012).

Material de empaque:

La empresa debe garantizar la inocuidad de los materiales utilizados como empaque del producto final, ya sea fabricado por la propia empresa o que lo realice un tercero. Estos empaques deben pasar por controles fisicoquímicos y microbiológicos de acuerdo al producto para el que serán utilizados (Andrade y Valdivieso, 2012).



Manipuladores:

Son el riesgo microbiológico más importante y difícil de controlar. El control de las buenas prácticas de manufactura es la principal arma que se utiliza para evitar la contaminación del producto por este medio. La empresa productora es responsable de brindarle a su personal las herramientas necesarias para que no ocurra contaminación durante el proceso de fabricación y envasado, como por ejemplo el control de ingreso de personal autorizado a ciertas áreas, el uso de uniformes y calzado, controles de higiene y lavado de manos para el ingreso a las áreas de fabricación, etc. Los análisis microbiológicos de manos y superficies permiten llevar un control interno de las condiciones de trabajo y evitar posibles casos de contaminación cruzada (Andrade y Valdivieso, 2012).

Utilización del producto por el consumidor:

Los productos farmacéuticos pueden contaminarse con la flora que se encuentra en la piel del usuario, para evitar esta contaminación se debe proteger el producto con ingredientes específicos denominados conservantes (Andrade y Valdivieso, 2012). Además de los conservantes, la empresa debe considerar el modelo de empaque adecuado de acuerdo a la probabilidad de contaminación del producto por contacto o exposición (Andrade y Valdivieso, 2012).

En relación al Control de Calidad Microbiológico, podemos aseverar que la diversidad y el número de microorganismos presentes en un producto no obligatoriamente estériles pueden estar influenciados por distintos tipos de alteraciones. Estas alteraciones pueden ser clasificadas como extrínsecas, cuando son determinadas por factores externos; o intrínsecas, cuando son determinadas por factores vinculados a la formulación. (ANVISA., A. N. 2005)



Factores extrínsecos: Se refieren a factores externos a los cuales el producto está expuesto, como:

1. **Tiempo:** el deterioro de la forma cosmética puede conllevar a presentar alteraciones en las características organolépticas, físico-químicas, microbiológicas y de funcionalidad del producto en curso. (ANVISA., A. N. 2005)
2. **Temperatura:** las temperaturas elevadas apresuran las reacciones físicas y químicas, provocando modificaciones en la acción de los componentes, viscosidad, aspecto, color y olor del producto. Las bajas temperaturas aligeran posibles alteraciones físicas como turbidez, precipitación, cristalización, etc. (ANVISA., A. N. 2005)
3. **Luz y Oxígeno:** la luz ultravioleta, simultáneamente con el oxígeno, origina la formación de radicales libres y desata reacciones de óxido-reducción. (ANVISA., A. N. 2005)
4. **Humedad:** este elemento altera las formas cosméticas sólidas como talcos, jabón en barra, sombras, sales de baño, etc. Lo cual desencadena cambios en el aspecto físico del producto tornando su aspecto blando, pegajoso, modificando su peso o volumen, además esto puede conllevar a contaminación microbiológica. (ANVISA., A. N. 2005), frente a esto encontramos:
 - ω **Humedad absoluta:** se define como la masa de vapor de agua respecto de la masa de aire seco en un volumen
 - ω **Humedad específica:** se define como la masa de vapor de agua respecto de la masa total de aire húmedo y es aproximadamente igual a la humedad absoluta.
 - ω **Humedad relativa:** se define como el cociente entre la presión parcial del vapor de agua y la presión de saturación del vapor a la misma temperatura e_w . (ANVISA., A. N. 2005)



Verificación de la calidad microbiana y etiquetado de geles antiinflamatorios

5. **Material de acondicionamiento o empaque:** los materiales que son manipulados en el área de acondicionamiento o material de empaque de los productos cosméticos, como vidrio, papel, metal y plástico pueden modificar la estabilidad. (ANVISA., A. N. 2005)
6. **Microorganismos:** los productos cosméticos más delicados a la contaminación son los que poseen agua en su formulación, por lo cual, es necesario utilizar un sistema de conservantes para la obtención de una adecuada formulación. (ANVISA., A. N. 2005)
7. **Vibración:** En el momento del transporte puede influenciar la estabilidad de las formulaciones (ANVISA., A. N. 2005)

Factores intrínsecos: Son factores relacionados con la propia naturaleza de las formulaciones, que sobre todo provienen de la interacción de los ingredientes entre sí, y/o con el material de envase y acondicionamiento. Resultando incompatibilidades de medio físico o químico que pueden, o no, ser visualizadas por el consumidor (ANVISA., A. N. 2005).

- **Incompatibilidad física:** Ocurren alteraciones, en el aspecto físico de la formulación dentro de ellas se pueden observar precipitaciones, cristalizaciones, separaciones de fases, agrietamientos.
- **Incompatibilidad química**
 - ♣ **Reacciones de oxidación - reducción:** Ocurren procesos de oxidación o reducción llevando a alteraciones de la actividad de las sustancias activas, de las características organolépticas y físicas de las formulaciones (ANVISA., A. N. 2005).
 - ♣ **Reacciones de hidrólisis:** Suceden en la presencia del agua, siendo más sensibles las sustancias con funciones éster y amida. Cuanto más elevado es el contenido de agua en la Formulación, es más probable que se presente este tipo de reacción (ANVISA., A. N. 2005).



- ♣ **Reacciones de compatibilidad con el material de envase:** se ve afectados la interacción entre los ingredientes de la formulación y el material de envase y/o empaque, ocasionando cambios de color o migración de color al envase del producto cosmético (ANVISA., A. N. 2005)

Factores que modifican el crecimiento bacteriano

La multiplicación bacteriana requiere el aporte de sustancias químicas (nutrientes) y condiciones físicas y químicas adecuadas. El conocimiento de los factores que modifican el crecimiento bacteriano nos permitirá: (Franco, 2013).

1. Establecer condiciones de laboratorio en las cuales una o más especies bacterianas puedan desarrollar satisfactoriamente, de modo de poder evidenciar y cuantificar su presencia en cualquier muestra.
2. Controlar la proliferación bacteriana impidiendo o desfavoreciendo su multiplicación. Del mismo modo las propiedades físicas y químicas de productos tales como alimentos, medicamentos, etc., orientan sobre la calidad de los microorganismos eventualmente presentes.

Veremos a continuación cuáles son los principales factores que inciden sobre el crecimiento bacteriano. (Franco, 2013).

Nutrientes y factores de crecimiento

Entre los principales factores que influyen sobre la velocidad de crecimiento debe considerarse la calidad y cantidad de los nutrientes disueltos en el medio de cultivo. (Franco, 2013).

Cualitativamente estos nutrientes deben proveer todos los elementos químicos que necesitan las bacterias (carbono, nitrógeno, oxígeno, hidrógeno, azufre, iones



Verificación de la calidad microbiana y etiquetado de geles antiinflamatorios

inorgánicos, etc.) para biosintetizar sus componentes, y la energía necesaria para llevar a cabo sus funciones. De acuerdo a las capacidades metabólicas de las bacterias, diferentes formas químicas de un mismo elemento pueden determinar velocidades de crecimiento diferentes. (Franco, 2013).

Por otra parte, la concentración de cada uno de esos compuestos químicos influye sobre la velocidad de crecimiento. En general puede definirse una concentración óptima para cada nutriente, que es aquella que produce la mayor velocidad de crecimiento en determinadas condiciones. Concentraciones inferiores a la óptima se denominan concentraciones limitantes. En el rango de las concentraciones limitantes, un aumento de la concentración del nutriente se traduce en un aumento de la velocidad de crecimiento. Por encima de la concentración óptima pueden darse dos efectos; que el aumento de la concentración del nutriente no modifique la velocidad de crecimiento, o que la disminuya por efectos tóxicos derivados de altas concentraciones del mismo. Al igual que lo que ocurre con la velocidad de crecimiento, cuando el crecimiento bacteriano es limitado por la baja concentración de un nutriente requerido, el crecimiento neto final o cosecha máxima también aumenta con la cantidad inicial del nutriente limitante. (Franco, 2013).

Además de los nutrientes, muchas bacterias requieren factores orgánicos de crecimiento, es decir sustancias que no pueden sintetizar a partir de los nutrientes generales y que cubren requerimientos específicos. Ejemplos de factores de crecimiento son los aminoácidos, las vitaminas y los derivados de purinas y pirimidinas. En estos casos no existe la posibilidad de que un compuesto pueda ser reemplazado por otro, salvo que se trate de un precursor del mismo. (Franco, 2013).



Concentración de oxígeno molecular

De acuerdo a su requerimiento de oxígeno molecular, las bacterias se clasifican en aerobias y anaerobias. Las bacterias aerobias requieren O_2 para crecer; las anaerobias facultativas no requieren O_2 , pero cuando está presente lo utilizan; las anaerobias aerotolerantes no requieren ni utilizan O_2 , y las anaerobias estrictas no sólo no requieren O_2 , sino que les resulta altamente tóxico, induciendo alteraciones metabólicas y la muerte bacteriana. (Franco, 2013).

Actividad de agua y presión osmótica

Los microorganismos necesitan disponer de agua en el medio para poder crecer. La cantidad de agua disponible en un medio o actividad de agua (a_w) depende del efecto osmótico, es decir de su interacción con las moléculas de solutos, y de la posibilidad de adsorción sobre superficies de sólidos. La actividad de agua de un medio es igual a la relación entre la presión de vapor de la solución y la del agua pura. (Franco, 2013).

pH

Aunque algunas bacterias pueden crecer a pH 1.0 y otras a pH 11.0, la mayoría de las especies bacterianas crecen en un rango estrecho de pH. Cada especie crece en un rango definido de pH y posee un pH óptimo de crecimiento: las acidófilas entre 0 y 5.5, las neutrófilas entre 5.5 y 8.0 y las alcalófilas entre 8.5 y 11.5. En general, una disminución del pH produce una disminución de la velocidad de crecimiento. (Franco, 2013).

Los cambios de pH del medio pueden modificar la ionización de los nutrientes y reducir su asimilación por los microorganismos. A pesar de las amplias variaciones de pH del medio, el pH interno de la mayoría de las bacterias se mantiene próximo a la neutralidad. Se han propuesto diferentes mecanismos para explicarlo:



impermeabilidad de la membrana a protones, intercambio de iones sodio o potasio por protones, etc. Sin embargo, variaciones drásticas de pH pueden inhibir la actividad de enzimas y proteínas transportadoras de membrana, y si el pH interno de las células disminuye mucho, las bacterias mueren. (Franco, 2013).

Temperatura

Además de la composición de los medios de cultivo un factor muy importante que afecta la velocidad de crecimiento es la temperatura de incubación. Del mismo modo que para los nutrientes, puede definirse una temperatura óptima como la que posibilita la mayor velocidad de crecimiento. Por debajo de la temperatura óptima puede definirse un rango más o menos extendido de temperaturas en las que las bacterias crecen, aunque con velocidades cada vez menores a medida que nos alejamos de la temperatura óptima. Éste es el fundamento del alargamiento de la vida útil de un producto conservado a temperaturas de refrigeración. Por encima de la temperatura óptima la velocidad de crecimiento también disminuye, pero el rango de temperaturas compatibles con el crecimiento es muy estrecho, pues el aumento de la temperatura produce desnaturalización de las proteínas. Por esta razón, la temperatura máxima está mucho más cerca de la óptima de lo que lo está la temperatura mínima. Si bien en su conjunto los microorganismos son capaces de multiplicarse en un amplio rango de temperaturas, no todas las especies tienen la misma temperatura óptima ni el mismo rango de temperaturas compatibles con el crecimiento. Existen especies capaces de desarrollar a temperaturas superiores a 40°C (termófilas), otras que lo hacen entre 20°C y 40°C (mesófilas) y otras a temperaturas inferiores a 20°C, incluso a temperaturas de refrigeración (psicrófilas) (Franco, 2013).



PRODUCTOS FARMACEUTICOS.

ETIQUETADO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS PARA USO HUMANO (MIFIC 2006)

Condiciones generales del etiquetado

El etiquetado o rotulado no debe desaparecer bajo condiciones de manipulación normales, ser fácilmente legible a simple vista y estar redactado en idioma español. Sin embargo, podrá redactarse a la vez en otros idiomas, pero la información debe ser esencialmente la misma. Las etiquetas podrán ser de papel o de cualquier otro material que pueda ser adherido al envase o empaques o bien de impresión permanente sobre los mismos; siempre y cuando este proceso de impresión no altere la integridad del envase o empaque sobre el cual se realiza dicha impresión. La impresión de las etiquetas que se adhieran al envase o empaque, podrán estar en el reverso de las mismas, siempre que sean claramente visibles y legibles a través del envase o empaque con su contenido. Para efectos de etiquetado las cunas, bandejas, burbujas y otros aditamentos, no se consideran envase o empaque secundario. La concentración de vitaminas, enzimas, antibióticos y otros productos que se declaran en unidades, deberá expresarse en Unidades Internacionales (UI) o en unidades del Sistema Internacional (SI). Si el producto se va a comercializar sin el envase o empaque secundario, el etiquetado del envase o empaque primario debe cumplir con todos los requisitos indicados para el envase o empaque secundario.

Etiquetado de medicamentos según su forma farmacéutica

Ungüentos, pomadas, cremas, geles, jaleas, pastas y otras formas similares (cualquier vía de administración)

Etiquetado del envase / empaque primario

La información mínima que deberá llevar el etiquetado del envase o empaque primario del producto, es la siguiente:



Verificación de la calidad microbiana y etiquetado de geles antiinflamatorios

- a. Denominación del medicamento;
- b. Nombre del (los) principio (s) activo (s) y su concentración;
- c. Nombre de la empresa responsable o laboratorio responsable o logotipo que identifique al laboratorio y país.
- d. Número de lote;
- e. Fecha de vencimiento;
- f. Contenido en volumen, o masa;
- g. Forma farmacéutica;
- h. Vía de administración;
- i. Composición del producto por unidad de medida, indicando los principios activos con su concentración;
- j. Condiciones de almacenamiento (cuando no tiene envase o empaque secundario individual)
- k. Modalidad de venta (cuando no tiene envase o empaque secundario);
- l. Número de registro sanitario (cuando no tiene envase o empaque secundario individual).

Etiquetado del envase / empaque secundario

La información mínima que deberá llevar el etiquetado del envase o empaque secundario del producto, es la siguiente:

- a. Denominación del medicamento;
- b. Nombre del (los) principio (s) activo (s) y su concentración
- c. Número de lote;
- d. Fecha de vencimiento;
- e. Contenido, en volumen, o masa;
- f. Forma farmacéutica;
- g. Vía de administración;
- h. Composición del producto por unidad de medida, indicando los principios activos con su concentración;



Verificación de la calidad microbiana y etiquetado de geles antiinflamatorios

- i. Uso pediátrico o frase equivalente para productos de uso pediátrico exclusivo;
- j. Manténgase fuera del alcance de los niños o frase similar;
- k. Condiciones de almacenamiento;
- l. Modalidad de venta;
- m. Número de registro sanitario;
- n. Nombre del laboratorio fabricante y país de origen;
- o. Nombre del empresa responsable y país (si es diferente al fabricante);
- p. Nombre del laboratorio acondicionador o empacador y país (si es diferente al fabricante o al responsable);
- q. Precauciones de seguridad y advertencias cuando aplique.

Si la totalidad de la información exigida en los numerales acápite anteriores no puede ser consignada en la etiqueta o empaque, debe incluirse utilizando inserto, instructivo o prospecto.

Pruebas.

Tabla N°2. Pruebas físicas, químicas y microbiológicas.

Formas Farmacéutica	Pruebas
Tabletas con y sin recubrimiento.	Características organolépticas.
	Variación de peso.
	Friabilidad.
	Fuerza de Ruptura.
	Desintegración.
	Determinación de Agua.
	Identificación general o específica.
	Recuento microbiano.
Cápsulas de gelatina dura y blanda.	Características organolépticas
	Desintegración (cápsulas duras).
	Variación de peso.
	Determinación de agua.
	Identificación general o específica.



Verificación de la calidad microbiana y etiquetado de geles antiinflamatorios

	Recuento microbiano.
Soluciones, suspensiones y Emulsiones.	Características organolépticas.
	Volumen de entrega. *
	pH.
	Densidad.
	Identificación general o específica.
	Contenido alcohólico.
	Recuento microbiano.
Cremas, ungüentos y Geles.	Características organolépticas.
	Llenado mínimo. *
	pH.
	Identificación general o específica.
	Recuento microbiano.
Parte entera, triturados y polvos.	Características organolépticas
	Llenado mínimo. *
	Determinación Metales Pesados.
	Determinación Arsénico.
	Pérdida por secado.
	Determinación de agua.
	Identificación general o específica.
	Cenizas totales.
	Cenizas insolubles en ácido.
Recuento microbiano.	

Tabla N° 3. Criterios de aceptación para la calidad microbiológica de productos no estériles por formas farmacéuticas

Vía de Administración	RTBAM UFC/gr o UFC/mL	RTCHL UFC/gr o UFC/mL	Especificaciones de microorganismos
Uso Oromucosa Uso Gingival Uso Cutáneo Uso Nasal Uso auricular	10^2	10^1	Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> (1 g o 1 mL) Ausencia de <i>Pseudomona aeruginosa</i> (1 g o 1 mL)



Verificación de la calidad microbiana y etiquetado de geles antiinflamatorios

Tabla N°4. Preparación y uso de microorganismos de prueba. (USP 36).

Microorganismo.	Preparación de Cepas de Prueba.	Promoción de 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.
Staphylococcus aureus.	Agar Digerido de Caseína y Soja o Caldo Digerido de Caseína y Soja 30° - 35°, por 18 -24 horas.	Agar Digerido de Caseína y Soja o 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.	
Pseudomonas aeruginosa	Agar Digerido de Caseína y Soja o Caldo Digerido de Caseína y Soja 30° - 35°, por 18-24 horas.	Agar Digerido de Caseína y Soja o 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.	
Candida albicans	Agar Sabouraud Dextrosa o caldo Sabouroud Dextrosa 20° -25° por 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.

Tabla N°5. Características de *Staphylococcus aureus*.

Medio de cultivo	Morfología colonial	Morfología microscópica
Agar Vogel-Johnson	Colonias negras rodeadas de una zona amarilla	Cocos Gram positivos agrupados en racimos



Verificación de la calidad microbiana y etiquetado de geles antiinflamatorios

Agar Sal Manitol	Colonias amarillas rodeadas de una zona amarilla	Cocos Gram positivos agrupados en racimos
Agar Baird Parker	Colonias negras lustrosas rodeadas de zonas claras	Cocos Gram positivos agrupados en racimos

Tabla N°6. Características de *Pseudomonas aeruginosa*

Medio de cultivo	Morfología colonial	Morfología microscópica	Prueba de oxidasa
Agar cetrimida	Colonias verdes azulosas, con luz ultravioleta se observan de color verdosos fluorescentes	Bacilos Gram negativos	Positiva
Para detección de fluoresceína	Colonias incoloras o amarillentas, con luz ultravioleta se observan de color amarillento fluorescente	Bacilos Gram negativos	Positiva
Para detección de piocianina	Colonias verde-azulosas, con luz ultravioleta se observan de color azul fluorescente	Bacilos Gram negativos	Positiva

Tabla N° 7. Características Morfológicas de *Salmonella spp*

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.



Tabla N° 8. Características Morfológicas de la *Escherichia coli*.

Tinción Gram	Morfología Característica de las Colonias
Bacilos negativos (coco-bacilos) medio Agar MacConkey	De color rojo ladrillo o rosadas, pueden tener una zona de bilis precipitada alrededor



HIPÓTESIS

Los geles antiinflamatorios de uso tópico que se comercializan en los diferentes puestos del mercado la estación de la ciudad de León, pueden presentar contaminación microbiana.



DISEÑO METODOLOGICO

Tipo de Estudio: El presente estudio es de tipo experimental.

Área de Estudio: El área de estudio correspondió a las canastas de los diferentes puestos del mercado la estación de la ciudad de León y el Laboratorio de Control Microbiológico del Departamento de Farmacia Industrial de la Facultad de Ciencias Químicas. U.N.A.N.-León.

Población de Estudio: Geles antiinflamatorios que se Comercializan en las canastas de los diferentes puestos del mercado la estación de la Ciudad de León.

Muestra: La muestra consistió en 4 Muestras distintas de geles antiinflamatorios, pertenecientes a productos no obligatoriamente estériles elegidos, que se comercializan en los diferentes puestos del mercado la estación de la Ciudad de León.

Muestreo: Los productos para el análisis fueron obtenidos a través de su compra en los diferentes puestos del mercado la estación de la Ciudad de León.

Criterios de inclusión:

1. Que fueran geles antiinflamatorios.
2. Que se comercializaran en los diferentes puestos del mercado la estación de la Ciudad de León.
3. Que sean Fitofármacos.



Criterios de exclusión:

1. Que fueran cualquier tipo de productos que no sean geles.
2. Que se comercializaran fuera de los puestos del mercado.
3. Que no sean fitofármacos.

Procedimiento para la recolección de la información: para la recopilación de los datos necesarios en nuestra investigación fue útil llevar a cabo una entrevista no estructurada con las personas que se encontraban vendiendo geles antiinflamatorios en diferentes puestos del mercado la estación. Esta entrevista se realizó en un ambiente de cordialidad y respeto con el entrevistado en donde obtuvimos información sobre cuáles fueron los geles antiinflamatorios que más se comercializaban en esta área de la ciudad de León. De los resultados de esta entrevista, compramos los productos para nuestro estudio.

Fuentes primarias:

1. Entrevista que se realizó a los vendedores en diferentes puestos del mercado la estación de la ciudad de León.
2. Ensayo de límite microbiano que se realizó a las Muestras en estudio.

Fuentes secundarias:

1. Recopilación bibliográfica (libros, sitios web, monografías, farmacopeas, RTCA.)



MATERIALES Y EQUIPO

Tabla N° 9. En el desarrollo de la parte experimental se utilizó el siguiente equipo de laboratorio:

Materiales	Equipo	Reactivo
<ul style="list-style-type: none">• Beaker (250 mL, 500 mL).• Probeta (100 mL).• Balón Aforado (100 mL, 1000 mL).• Algodón.• Papel aluminio.• Placas Petri.• Gradillas metálicas.• Asa de Henle.• Tubos de ensayo.• Erlenmeyer (250 mL).• Pipetas Volumétricas (2 mL, 5 mL, 10 mL).• Jabón líquido neutro• Cloro	<ul style="list-style-type: none">• Cocina (Marca: Corning. Modelo: Pc-100)• Incubadora (Marca: Precisión. N° serie: 9606)• Contador de colonias (Marca: Quebec)• Agitador eléctrico (Marca: Vortex. N° de serie: 29681. Model:k550-G)• Autoclave (Marca: Pelton y Crans. Modelo: OCM. N° de serie: A3-77490)• Horno• Balanza• Mechero	<ul style="list-style-type: none">• Trypticaseína-Soja Agar• Agar Sabouraud Dextrosa• Agar sal manitol• Agar McConkey• Caldo Trypticaseína Soja• Agar Cetrimide• Agar XLD• Fosfato monobásico• Agua destilada.• Alcohol etílico 70 %.

Variables de estudio:

- ✓ Recuento de Bacterias Aerobias Mesófilas.
- ✓ Recuento Total Combinado de Hongos y Levaduras.
- ✓ Identificación de microorganismos patógenos objetables.
- ✓ Verificación de la calidad del etiquetado



Verificación de la calidad microbiana y etiquetado de geles antiinflamatorios

Tabla N° 10. Operacionalización de variables:

Variablen	Definición conceptual	Dimensiones	Escala
Bacterias aerobia mesófilas	El recuento de microorganismos mesófilos aeróbcos, conocido también como recuento de placas aeróbcas (APC), es el método más usual para la estimación del número de microorganismos viables en productos de consumo humano.	(+) Presencia. (-) Ausencia.	No > 10000 UFC/g
Identificación de Bacterias patógenas	Metodología precisa que permite la identificación de los microorganismos implicados en procesos de contaminación asociados a infecciones o de aquellos que tienen relación con el hombre. Para este ensayo tenemos: <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella spp</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>Staphylococcus aureus</i>	(+) Presencia (-) Ausencia	Ausencia
Recuento Total Combinado de Hongos y levaduras.	Método que se basa en inocular una cantidad conocida de muestra, en un medio de cultivo selectivo específico, aprovechando la capacidad de este grupo microbiano de utilizar como nutrientes a los polisacáridos que contiene el medio.	(+) Presencia. (-) Ausencia.	No > 100 UFC/g

Ensayos Microbiológicos:

Procedimiento para la obtención de las Muestras para el ensayo

- ✓ **Obtención de la muestra:** Las muestras se obtuvieron de los diferentes puestos donde se comercializan geles antiinflamatorios en el mercado la estación, se compraron un total de cuatro pomos por cada una de las muestras a analizar.
- ✓ Preparación de reactivos y medios de cultivo



Limite Microbiano

Se Realizó la determinación en condiciones asépticas diseñadas para evitar la contaminación microbiana extrínseca del producto a examinar. Las precauciones a tomar en cuenta para evitar la contaminación deben ser tales que no afecten a ningún microorganismo que deba detectarse en la prueba.

Si el producto a examinar posee actividad antimicrobiana, ésta debe eliminarse o neutralizarse en la medida de lo posible. Si se usan inactivadores para este fin, se debe demostrar su eficacia y la ausencia de toxicidad para los microorganismos.

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

PRUEBA DE PROMOCIÓN DEL CRECIMIENTO, APTITUD DEL METODO DE RECuento Y CONTROLES NEGATIVOS

Se debe establecer la aptitud de la prueba para detectar microorganismos en presencia del producto a examinar.

Se debe confirmar la aptitud si se introduce un cambio en la realización de la prueba o en el producto que pudiera afectar los resultados del análisis.

Control Negativo

Para verificar las condiciones de prueba, se realizó un control negativo usando el diluyente seleccionado en lugar de la preparación de prueba. No debe observarse crecimiento de microorganismos. Asimismo, se realizó un control negativo al analizar los productos según se indica en Pruebas de Productos.



Es necesario investigar cualquier falla en el control negativo.

Promoción del Crecimiento de los Medios

Se analizó cada partida de medio listo para usar y cada partida de medio preparado a partir de medio deshidratado o de los ingredientes indicados.

Se inoculó porciones/placas de Caldo Digerido de Caseína y Soja y Agar Digerido de Caseína y Soja con un número pequeño (no más de 100 ufc) de los microorganismos indicados empleando una porción/placa individual de medio para cada uno. Inocular placas de Agar Sabouraud Dextrosa con un número pequeño (no más de 100 ufc) de los microorganismos indicados, empleando una placa individual de medio para cada uno.

Para medios sólidos, el crecimiento que se obtuvo no difirió en un factor mayor de 2 a partir del valor calculado para un inóculo estandarizado. Para un inóculo recién preparado, se produce un crecimiento de microorganismos comparable al obtenido anteriormente con una partida de medio analizada y aprobada previamente. Los medios líquidos son adecuados si se produce un crecimiento claramente visible de microorganismos comparable al obtenido anteriormente con una partida de medio analizada y aprobada previamente.

RECUESTO DE ORGANISMOS MESOFILICOS AEROBIOS.

Para el recuento de organismos Mesófilos aerobios existen dos métodos:

- Método en placa.
- Método en tubo (NMP).

Siendo el primer método el utilizado en este análisis.



Método vertido en placa.

- ✓ Se preparó el pool de la muestra que consistió en tomar 20 mg de cada pomo, para cada muestra hasta lograr un total de 100 mg que se llevaron a un Erlenmeyer.
- ✓ Se tomaron 10 g del pool que contenía la muestra.
- ✓ Se agregó en una solución amortiguadora de Fosfato pH 7.2 para obtener 100 mL (10^{-1}). Se realizaron diluciones decimales sucesivas de 10^{-2} , 10^{-3} y 10^{-4} para que 1 mL que permitiera obtener entre 30 y 300 colonias.
- ✓ Se pipeteó 1 mL de las diluciones 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} y 10^{-4} y se transfirió a dos placas Petri estériles; agregándose inmediatamente a cada placa de 15 a 20 mL de Medio Agar Digerido de Caseína y Soya, previamente fundido y enfriado a una temperatura aproximada de 45°C.
- ✓ Se taparon las placas de Petri
- ✓ Se Mezcló la muestra rotando suavemente las placas sobre una superficie plana (técnica del ocho) y se dejó solidificar el contenido a temperatura ambiente.
- ✓ Se Invertieron las placas Petri y se incubaron durante 48 hrs a una temperatura de 30 a 35°C.
- ✓ Una vez finalizado el proceso de incubación, se examinaron las placas para verificar crecimiento de microorganismos.
- ✓ Se Contó el número de colonias expresándose en resultado como el promedio de las dos placas en términos del número de microorganismos por g o por mL (UFC/g ó UFC/mL) de muestra.
- ✓ Expresar los resultados como “menor de 10000 microorganismos por g ó por mL de muestra, en caso de no observar crecimiento microbiano.

Criterio de aceptación

- ✓ Para el recuento se aceptaron las cajas que contenían de 30-300 colonias usando un cuenta colonias de Quebec.



Recuento Total Combinado de Hongos y Levaduras (Método en Placa)

Procedimiento

Método vertido en placa.

- ✓ Se Tomó asépticamente 10 g del pool de cada una de las muestras previamente obtenidas en recipientes estériles.
- ✓ Se Suspendieron en solución amortiguadora de Fosfato pH 7.2 para obtener 100 mL (10^{-1}). Diluyéndose aún más, con diluciones sucesivas 10^{-2} y 10^{-3} para que 1 mL nos permita obtener entre 10 y 300 colonias.
- ✓ Se Pipetió 1 mL de las diluciones 10^{-1} , 10^{-2} y 10^{-3} y lo transferimos a dos placas Petri estériles; agregándose inmediatamente, a cada placa, de 15 a 20 mL de Medio Agar Sabouraud, previamente fundido y enfriado a una temperatura aproximada de 45°C .
- ✓ Se cubrieron las placas de Petri
- ✓ Se Mezcló la muestra, rotando suavemente las placas y se dejó solidificar el contenido a temperatura ambiente.
- ✓ Se Invertieron las placas Petri e incubaron durante 7 días a una temperatura de 20° a 25° C.
- ✓ Una vez finalizada la incubación, se examinó las placas para verificar crecimiento de microorganismos.
- ✓ Se contó el número de colonias y se expresan por el promedio de las dos placas en términos del número de microorganismos por g ó por mL de muestra
- ✓ Expresamos los resultados como “menor de 100 microorganismos por g ó por mL de muestra” en caso de no observar crecimiento de Hongos.

Cálculos

No aplica



Determinación de Microorganismo Patógenos Objetables.

- Se preparó un pool estéril de cada una de las muestras en estudio, que consistió en tomar 2.5g de cada pomo, hasta que obtuvimos un total de 10g de la misma, luego se llevaron a un Erlenmeyer que contenía 90ml de CDS e incubamos de 35 a 37°C durante 48 a 72 horas.

Para determinar presencia de *Salmonella*.

- Del Erlenmeyer que teníamos, tomamos 1 ml y lo añadimos a 1 tubo de ensayo que contenía 9 ml de Rappaport, mezclamos e incubamos de 24 a 48 horas a 37°C .
- Una vez incubado con un asa de inoculación se tomó la muestra al tubo de ensayo y se realizó una resiembra, en una caja Petri que contenía Agar XLD (Xilosa-Lisine-Dexosicolato).
- Invertimos el plato e incubamos de 35 a 37°C, durante 48 a 72 horas.
- Al examinar los platos si presenta colonias Gram negativas, de color rojo intenso con o sin centros negros este no satisface el ensayo y por ende está en presencia de *Salmonella*.

Para determinar presencia de *Staphylococcus aureus*.

- Del Erlenmeyer, se tomó la muestra con un asa de inoculación por medio de estría cruzada, y se transfirió a una placa Petri que contenía Agar Bair Parker, incubamos los platos en posición invertidas de 35 a 37°C durante 24 a 48 horas.

Interpretación de los resultados.

La ausencia de crecimiento de microorganismo indica que el producto satisface el ensayo. La aparición de colonias negras de cocos Gram positivos agrupados en



Verificación de la calidad microbiana y etiquetado de geles antiinflamatorios

forma de racimos de uva rodeada de una zona clara, puede constituir un indicio de presencia de *Staphylococcus aureus*.

Para confirmar la presencia de *Staphylococcus aureus* se realiza la prueba de la coagulasa, si el resultado de la prueba es positivo el producto no satisface el ensayo. Si el resultado es negativo, el producto satisface el ensayo.

Prueba de la coagulasa:

- En un tubo de ensayo, agregamos 9 ml de Caldo BHI y sembramos en el tubo con la muestra que contenía sospecha de *Staphylococcus*, incubamos a 37°C durante 6 horas, si el tubo forma un coagulo o produce una trama roja de fibrina el resultado de la prueba es positivo. Si el tubo de ensayo no contiene ningún coagulo, en otro tubo de ensayo se agrega 3 ml de plasma de conejo y de igual forma se siembra con el *Staphylococcus* sospechoso, se encuba a 37°C durante 2 horas, si el tubo no presenta ninguna coagulación se deja encubar 2 horas más hasta un límite de 24 horas, hasta que el tubo presente coagulación, una vez que el tubo presenta coagulación si es de color blanco hueso, está en presencia de *Staphylococcus epidermides*, si da un color amarillo dorado está en presencia de *Staphylococcus aureus*.

Determinar presencia de *Pseudomonas aeruginosa*.

- Del Erlenmeyer, tomamos la muestra con un asa de inoculación por medio de estría cruzada, se realizó la siembra en una placa Petri que contenía Agar Cetrimida, incubamos los platos en posición invertidas de 35 a 37°C durante 24 a 48 horas.



Interpretación de los resultados.

Si al examinar los platos. No contiene colonias Gram negativas de color verde musgo, este satisface el ensayo, si contiene colonias Gram negativas este no satisface el ensayo.

Determinar presencia de *Escherichia coli*.

- Del Erlenmeyer, se tomó la muestra con un asa de inoculación por medio de estría cruzada, se realiza la siembra en una placa Petri que contenía Agar Mac Conkey, incubamos los platos en posición invertidas de 35 a 37°C durante 24 a 48 horas.

Interpretación de los resultados.

Si al examinar los platos estos presenta colonias grandes de color rosado chicha integrada por bacilos Gram negativos, indica la probable presencia de *Escherichia coli*

Procedimiento del Método del Número más Probable

1. Preparar una serie de 3 diluciones decimales en serie del producto, según se indica en la preparación de la muestra
2. Para inocular, diluir y neutralizar la actividad antimicrobiana, se hace a partir de cada nivel de dilución usamos 1mL para inocular 3 tubos con 9 mL de Caldo Digerido de Caseína y Soja. Si fuera necesario, se puede agregar al medio un agente tensoactivo, como polisorbato 80. Como son tres niveles de dilución se inocularon 9 tubos.
3. Se incubaron todos los tubos a una temperatura de 30° a 35° durante 3 días. A partir de la tabla N° 1 determinamos el número más probable de microorganismos por g del producto a examinar



RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS

Para la realización de los análisis limpiamos cada uno de los pomos con alcohol 70° y algodón, para después marcarlos de la siguiente manera

Tabla N° 11. Códigos asignados a cada una de las muestras en estudio

Código Asignado	N° Lote	# reg. San	Componentes	Presentación	Fecha de Vencimiento
M001	No	No	Gel de Mango	Pomo 100 g	05 / 2021
M002	No	No	Gel Artribion	Pomo 60 g	12 / 2021
M003	No	No	Gel Diclofenaco	Pomo 100 g	10 / 2022
M004	No	No	Gel Mariguanol	Pomo 100 g	04 / 2023

Al realizar un examen macroscópico de las características externas de cada uno de los frascos, pudimos observar que no cumplían con los requerimientos de calidad en relación al etiquetado, es decir, que unos de los requerimientos que el RTCA 11.01.02:04 pide es que lleve el número de registro sanitario, tanto del país en la que se produce el producto, así como también del país en donde se comercializa, de la misma manera ninguna de las muestras en estudio contenía número de lote.

Al realizar el método de Límite Microbiano se realizaron siembras como indica el procedimiento de la técnica en cajas Petri estériles en profundidad y superficie, en la Tabla N° 12 se detalla el tiempo, temperatura y tipo de siembra correspondiente a cada prueba de identificación para los diferentes microorganismos analizados.

Tabla 12. Tiempo, temperatura y tipo de siembra de microorganismos analizados.

Microorganismo	Temperatura °C	Tiempo	Siembra
Bacterias aerobias Mesófilas	35 – 37 °C	24 – 48hrs/ Oscuridad	Superficie
Hongos y Levaduras	20 – 25 °C	7 días / Oscuridad	Superficie
<i>Pseudomona aeuroginosa</i>	35 – 37 °C	48 – 72 hrs.	Superficie
<i>Staphylococcus aureus</i>	35 – 37 °C	48 – 72 hrs.	Superficie
<i>Escherichia coli</i>	35 – 37 °C	48 – 72 hrs.	Superficie
<i>Salmonella spp.</i>	35 – 37 °C	48 – 72 hrs.	Superficie



Verificación de la calidad microbiana y etiquetado de geles antiinflamatorios

Después del periodo de incubación correspondiente, se realizó la lectura de resultados. La Tabla N° 13, describe la interpretación de resultados y características de las colonias para las pruebas de recuento de mohos y levaduras, y el recuento total de Mesófilos Aerobios. Además de la interpretación de resultados y características de las colonias para las pruebas de identificación de patógenos.

Tabla N° 13. Tabla de interpretación de resultados y características de las colonias para las pruebas de recuento de BAM, hongos y Levaduras y microorganismos patógenos

Microorganismo	Medio de Cultivo	Características de las colonias	Interpretación
BAM	Agar Digerido Caseína y Soya	Recuento total (todo tipo de colonia)	Aceptable: $\leq 10 \times 10^4$ UFC/g ó mL No Aceptable: $> 10 \times 10^4$ UFC/g ó mL
Hongos y Levaduras	Agar Sabouroud	Levaduras: colonias convexas Mohos: Colonias filamentosas	Aceptable: $\leq 10 \times 10^2$ UFC/g ó mL No Aceptable: $> 10 \times 10^2$ UFC/g ó mL
<i>Staphylococcus aureus</i>	Agar Baird Parker	Colonias negras lustrosas rodeadas de zonas claras	Aceptable: Ausencia No aceptable: Presencia
<i>Pseudomona aeuroginosa</i>	Agar Cetrimide	Colonias amarillasverdosas ó pardorojizas.	Aceptable: Ausencia No aceptable: Presencia
<i>Escherichia coli</i>	Agar MacConkey	Colonias rojas o rosado chicha	Aceptable: Ausencia No aceptable: Presencia
<i>Salmonella spp.</i>	Agar XLD	colonias rojas con centros de color negro	Aceptable: Ausencia No aceptable: Presencia



Tabla 14. Resultados de Mesófilos aerobios, Mohos y Levaduras de las muestras analizadas

	Bacterias Aerobias Mesófilas		Mohos y Levaduras	
	24 hrs	48 hr	5 días	7 días
M001	> 10 ⁴ UFC/g	> 10 ⁴ UFC/g	>100 UFC/g	>100 UFC/g
M002	< 10 ⁴ UFC/g	< 10 ⁴ UFC/g	< 100 UFC/g	< 100 UFC/g
M003	< 10 ⁴ UFC/g	< 10 ⁴ UFC/g	< 100 UFC/g	<100 UFC/g
M004	< 10 ⁴ UFC/g	< 10 ⁴ UFC/g	> 100 UFC/g	> 100 UFC/g

En relación al crecimiento de Bacteria Aerobias Mesófilas, después de las 24 hrs. y 48 hrs. de incubación se evidenció crecimiento en las muestras M001 (Gel de Mango), así mismo en el recuento combinado de Hongos y Levaduras a los 5 y 7 días de incubación las muestras que presentaron crecimiento fueron M001 (Gel de Mango) y M004 (Gel Mariguanol) en ambas muestras hubo presencia de mohos y levaduras, por lo tanto, estas muestras no son aptas para su utilización de acuerdo con los criterios establecidos en la RTCA 11.03.47:07 y USP 41; no así, en las muestras M002 (Gel de Artribión), M003 (Gel Diclofenaco), que no presentaron evidencia de crecimiento ni de BAM ni de Hongos y levaduras.

Tabla N° 15. Resultados de patógenos de las muestras analizadas

	<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Pseudomona aeuroginosa</i>		<i>Salmonella spp.</i>		<i>Escherichia coli</i>	
	24 hrs	48 hrs	24 hrs	48 hrs	24 hrs	48 hrs	24 hrs	48 hrs
	M001	-	-	-	-	-	-	+
M002	-	-	-	-	-	-	-	-
M003	-	-	-	-	-	-	-	-
M004	-	-	-	-	-	-	-	-



Verificación de la calidad microbiana y etiquetado de geles antiinflamatorios

Para la identificación de las bacterias patógenas, se tomaron en cuenta, las características de crecimiento en cuanto a su forma, superficie, borde, color aspecto, elevación y posibles cambios en el medio de cultivo en cada una de las bacterias en estudio.

Un microorganismo objetable en nuestro estudio es la bacteria *Escherichia coli*, que estuvo presente en la muestra de Gel de Mango (M001), este tipo de microorganismo lo aislamos en agar MacConkey presentando colonias medianas, circulares, convexas y de coloración fucsia debido a la utilización de la lactosa presente en el agar. En este medio de cultivo, las peptonas, aportan los nutrientes necesarios para el desarrollo bacteriano, la lactosa es el hidrato de carbono fermentable, y la mezcla de sales biliares y el cristal violeta son los agentes selectivos que inhiben el desarrollo de gran parte de la flora Gram positiva. Por fermentación de la lactosa, disminuye el pH alrededor de la colonia. Esto produce un viraje del color del indicador de pH (rojo neutro), la absorción en las colonias, y la precipitación de las sales biliares. Los microorganismos no fermentadores de lactosa producen colonias incoloras

Seguidamente, realizamos el Método del número más probable, para confirmar la presencia de la *Escherichia coli* que es un coliforme que demuestra la presencia de contaminación fecal. El resultado obtenido en este estudio fue de 3, 2, 2, dándonos el valor en la tabla de 210 UFC / g de *Escherichia coli*.



CONCLUSION

La evaluación microbiológica de los productos de consumo humano permite conocer de manera indirecta la efectividad de los sistemas de calidad empleados en las industrias que elaboran dichos productos, pudiéndose determinar también si las condiciones de la materia prima, el personal, el equipo y los procedimientos de manufactura cumplen con los requisitos de calidad y son aptos para la fabricación de productos inocuos al consumidor.

Al realizar el presente trabajo investigativo de análisis microbiológico de productos naturales de uso dérmico (geles) podemos concluir que:

1. Las muestras de gel Artribión (M002), Gel de Diclofenaco (M003) cumplían con las especificaciones en relación al Conteo de Bacterias Aerobias Mesófitas, Microorganismos Patógenos y al Recuento de Hongos y Levadura.
2. Las muestras de Gel de Mango (M001) y la del Gel de Mariguanol (M004), no cumplen con los parámetros de calidad microbiológica basados en la RTCA 11.03.47:07; por lo tanto, no son aptas para su utilización ya que causarían daño en la salud de las personas que las consumen.
3. En cuanto a la presencia de microorganismos objetables, en la muestra M001, se encontró *Escherichia coli* lo que demuestra contaminación proveniente relacionados con la producción del producto y con la contaminación del personal. Este resultado se contrastó con la determinación del NMP, resultando la presencia de coliformes fecales en la muestra analizada.
4. Al evaluar el etiquetado en las 4 muestras en estudio comprobamos que ninguna de ellas cumplía con las especificaciones contempladas en la RTCA 11.01.02:04, ya que no presentaban ni número de lote, ni registro sanitario.



RECOMENDACIONES:

A los laboratorios involucrados en la fabricación de medicamentos que realicen un mejor control con respecto a las buenas prácticas de manufactura a lo largo de todo el proceso de elaboración de los productos, así como del personal que participa en este.

A las Universidades y al Ministerio de Salud, Recomendamos: Realizar campañas de concientización dirigida a la población, haciendo énfasis en los problemas que puede generar el consumo de medicamentos ofrecidos de manera ambulatoria que no garantizan su calidad, para tratar de disminuir el consumo de estos medicamentos.

A cada uno de los estudiantes, de manera especial de la carrera de farmacia de UNAN-León, ya que como profesionales de la salud, poseen los conocimientos básicos para seguir contribuyendo de una u otra manera con la verificación de la calidad, uso adecuado de los medicamentos y demás aspectos que influyan en la eficacia terapéutica a la cual están destinados los medicamentos, de igual forma mejorar e implementar nuevas medidas que favorezcan el aprendizaje, tanto para el estudiante como para la población en general.

A la población en general, es necesario que realicen evaluaciones de costo-beneficio a la hora de adquirir estos productos que podrían perjudicar a consumidores. Es importante tomar conciencia del riesgo que conlleva adquirir productos de los cuales no se posee la certeza de que cumplen con las diferentes especificaciones o que incluso pueden ser producto adulterados, cambiados por alguna sustancia que no declara la etiqueta, todos estos factores pueden conducir al empeoramiento de la salud de la población.



BIBLIOGRAFÍA

Andrade, A. Valdiviezo, A. (2012). Control microbiológico de cosméticos elaborados artesanalmente en base de productos naturales en la ciudad de Quito. [Tesis de grado]. Quito: Pontificia Universidad Católica de Ecuador. Escuela de Bioanálisis. [Revisado: Mayo 2020]. URL Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/9579/merged%20%2848%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

ANVISA., A. N. (2005.). Guía de Estabilidad de Productos Cosméticos, Series Temáticas; 1 Calidad; Cosméticos; Bogotá: Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria -Volumen 1. [Fecha de acceso abril 2020.]. URL disponible en: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/106351/107910/Gu%C3%ADa+de+Estabilidad+de+Productos+Cosm%C3%A9ticos/dd40ebf0-b9a2-4316-a6b4-818cac57f6de>

Bustos, J.; Hamdan, A. y Gutiérrez, M. (2006). Staphylococcus aureus: la reemergencia de un patógeno en la comunidad. Revista Biomédica, núm. 4, 17:287-305. [Revisado: abril 2020]. URL Disponible en : <http://revistabiomedica.mx/index.php/revbiomed/article/view/467>

Cáceres Cartagena, M.P. (2018). Determinación de la calidad microbiológica de cosméticos capilares elaborados a base de compuestos naturales comercializados en Lima Metropolitana. [Tesis de grado]. Lima, Perú. Universidad Ricardo Palma. [Revisado: mayo 2020]. URL Disponible en: http://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/handle/URP/1750/Caceres_mp.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Cerra, H.; Fernández, M.; Horak, C.; Lagomarsino, M.; Torno, G. y Zaranquin, E. (2013). Manual de Microbiología aplicada a las Industrias Farmacéutica, Cosmética y de Productos Médicos. Asociación Argentina de Microbiología. Buenos Aires: Libros



Verificación de la calidad microbiana y etiquetado de geles antiinflamatorios

Digitales -Asociación Argentina de Microbiología. [Revisado: mayo 2020]. URL Disponible en: <https://isbn.cloud/9789872671631/manual-de-microbiologia-aplicada-a-las-industriasfarmaceutica-cosmetica-y-de-productos-medicos/>

Cevallos M, María Verónica. (2013). “Elaboración Y Control de Calidad de una crema corporal hidratante a base de mucilagos y aromas naturales”. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Facultad de Ciencias. Escuela de Bioquímica y Farmacia. Riobamba – Ecuador. (Trabajo de tesis) [En línea]. Ecuador. [Fecha de acceso Mayo de 2020]. URL disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/2923/1/56T00415.pdf>

Garrote, A. (2001). Las pastas como forma farmacéutica. Aplicación Terapéutica. Offarm.[Revisado: mayo 2020]. URL Disponible en: <https://studylib.es/doc/6703578/las-pastas-como-forma-farmac%C3%A9utica.aplicaci%C3%B3n-terap%C3%A9utica>

Garmendia, L. (2009). Compresas y Cataplasmas naturales. Salud natural. biomanantial. [Revisado: mayo 2020]. URL Disponible en: <http://saludnatural.biomanantial.com/compresas-cataplasmas-naturales/>

Gudiño, R. (2013). Control microbiológico de cremas faciales, a base de productos naturales, comercializadas en centros naturistas de la ciudad de Quito. [Tesis de grado]. Quito: Universidad Central de Ecuador. Facultad de Ciencias Químicas. [Revisado: mayo 2020]. URL Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/1125>

Lieberman, H.A. Reiger, M.M. and Banker, G.S. (1989). Pharmaceutical dosage forms: Disperse systems. Volume 2. New York. [Fecha de acceso abril 2020.]. URL disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jps.2600790927>



Verificación de la calidad microbiana y etiquetado de geles antiinflamatorios

Mayorga, S. Rojas, J. Echegaray, F. (2013). EVALUACION MICROBIOLOGICA DE PRODUCTOS COSMETICOS CON BAJA ACTIVIDAD DE AGUA [En línea]. Colombia. [Fecha de acceso Mayo de 2020.]. URL disponible en: http://www.cosmeticsonline.la/artigos_tecnicos/ART_ATCTLA_sep13_EvaluacionMicrobiologia.pdf

Ministerio de Salud Pública. (1967). Formulario Nacional. Preparaciones oficinales y Extemporáneas. Pomadas. República de Cuba. [Revisado: abril 2020]. URL Disponible en: <http://www.ecured.cu/index.php/Pomada>

Ministerio de Fomento Industria y Comercio. (2006). **REGLAMENTO TÉCNICO CENTROAMERICANO. RTCA 11.01.02:04. PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. ETIQUETADO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS PARA USO HUMANO** [Revisado: abril 2020]. URL Disponible en: [http://legislacion.asamblea.gob.ni/normaweb.nsf/\(\\$All\)/6827780E1D7A11D0062575620059668C?OpenDocument](http://legislacion.asamblea.gob.ni/normaweb.nsf/($All)/6827780E1D7A11D0062575620059668C?OpenDocument)

Ministerio de Fomento Industria y Comercio. (2010). **REGLAMENTO TÉCNICO CENTRO AMERICANO. NTON 26 005-07/ RTCA 11.03.47:07 PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO. VERIFICACIÓN DE LA CALIDAD** [Revisado: abril 2020]. URL Disponible en: <http://legislacion.asamblea.gob.ni/normaweb.nsf/3133c0d121ea3897062568a1005e0f89/b02656ec23a69b08062577bc00717d30?OpenDocument>

Plaza, M. (2016). Validación de un método cualitativo de screening de muestras para el análisis microbiológico de cosméticos empleando citometría de flujo con detección fluorimétrica. [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad de Alcalá. Facultad de Biología, Ciencias Ambientales y Química. Departamento de Patología y Terapéutica Experimental. [Revisado: abril 2020]. URL Disponible en: <https://ebuah.uah.es/dspace/handle/10017/26678>



Verificación de la calidad microbiana y etiquetado de geles antiinflamatorios

Sánchez Narváez Jennifer y Valverde López Karina, (2012). Verificación de la Calidad Microbiológica de un Fitoterápico Mariguanol en gel comercializado en Chinandega, León, Estelí y Managua durante el periodo enero - octubre 2012. [Fecha de acceso abril 2020.]. URL disponible en: http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/bitstream/123456789/6101/1/223_338.pdf

Torres, M. (2006). Análisis microbiológico de materias primas utilizadas en la elaboración de productos naturales en una industria colombiana. [Tesis de grado]. Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana. Facultad de Ciencias. [Revisado: Abril 2020]. URL Disponible en: <http://hdl.handle.net/10554/8269>

Farmacopea de los Estados Unidos de América; (2018) Formulario Nacional; Vol. 5; Edición anual en inglés (USP 41, NF 36). [Revisado: abril 2020]. URL Disponible en: <https://t.me/livrosfarmaciapdf>

Vega Puchuc, Beatriz Enma. Egoavil Villegas, Helen Milagros. Molina Vallejos, Gloria Mercedes. (2015). Evaluación de la calidad microbiológica de cremas faciales a base de productos naturales (lechuga, baba de caracol y concha de nacar) comercializados por centros naturistas en huancayo – 2015. (Trabajo de Tesis) [En Línea]. Colombia [Fecha de acceso abril 2020.]. URL disponible en: <http://egoavilvillegas15.blogspot.com/2015/12/evaluacion-de-la-calidad-microbiologica.html>

Camacho, A., Giles, M. Ortegón, A. Palao, M. Serrano B. y Velázquez O. (2009). Técnicas para el Análisis Microbiológico. 2ª ed. Facultad de Química, UNAM. México. [Revisado: abril 2020]. URL Disponible en: http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/Tecnic-Basicas-Coliformes-en-placa_6528.pdf



ANEXOS



Entrevista

Estas fueron las preguntas realizadas de manera breve y cordial a los vendedores de fitofarmacos en canastas del mercado la estación de la ciudad de León.

¿Con que frecuencia la población compran estos geles antiinflamatorios ?

¿Cuáles son los geles antiinflamatorios que son mas demandados por la población?

¿Cuándo los compran realizan preguntas acerca de la procedencia de estos geles antiinflamatorios?

¿Ustedes como compradores mayoritas revisan las etiquetas de estos productos?



Glosario

Agar Macconkey: Es un agar primario, selectivo y diferencial el cual contiene el colorante violeta cristal que inhibe el crecimiento de las bacterias grampositivas y de los hongos y permite el desarrollo de bacilos gramnegativos.

Agar Sabouraud: Medio utilizado para el aislamiento, identificación y conservación de hongos, patógenos y saprofitos.

Bacterias Gram negativas: Se denominan bacterias Gram negativas a los microorganismos que tienen una reacción con la tinción Gram en su pared celular diferente a las Gram positivas, pues no se tiñen de color azul oscuro o violeta, sino de color rosa. Las bacterias Gram negativas no retienen el colorante de cristal violeta durante el proceso de coloración porque presentan una capa muy delgada de peptidoglucano en su pared celular y su capa más externa está cubierta por una membrana de lipoproteínas.

Bacterias Gram positivas: Se le denomina bacterias grampositivas, o bacterias Gram positivas, a aquellas que se tiñen de azul oscuro o violeta por la tinción de gram. Esta característica química está íntimamente ligada a la estructura de la envoltura celular, por lo que refleja un tipo natural de organización bacteriana. Son grupos principales de bacterias y, cuando se tratan como taxón, se utiliza también el nombre de Posibacteria y las que restan son las bacterias gramnegativas.

Buenas Prácticas de Manufactura: Conjunto de procedimientos y normas destinados a garantizar la producción uniforme de los lotes de productos farmacéuticos que cumplan las normas de calidad.



Verificación de la calidad microbiana y etiquetado de geles antiinflamatorios

Empaque primario: Recipiente o envase dentro del cual se coloca directamente el medicamento en la forma farmacéutica terminada.

Empaque secundario: Envase definitivo de distribución y comercialización o material de empaque dentro del cual se coloca el envase primario.

Estabilidad: Es la propiedad de un medicamento para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso de las características físicas, químicas, físico químicas, microbiológicas entre los límites especificados.

Impétigo: Infección de la piel por estreptococos o estafilococos, se caracteriza por la aparición de una o más lesiones ulceradas en la piel, casi siempre cubierta por una costra color piel.

Inocuidad: Criterios de aprobación para la comercialización y se examina como parte del proceso de registro. La vigilancia de las reacciones adversas medicamentosas.

Patrón: Es el modelo que sirve como unidad de medida.

Pirógenos; Microorganismos que producen infecciones y determinan respuestas inflamatorias con producción de pus.

Reglamento Técnico Centroamericano: Los respectivos Comités Técnicos de Normalización a través de los Entes de Normalización de los países centroamericanos, son los organismos encargados de realizar el estudio o la adopción de las normas. Están integrados por representantes de la Empresa Privada, Gobierno, Organismos de Protección al Consumidor y Académico Universitario.



UFC: (Unidad Formadora de Colonia). Representa cada colonia contada y su número total representa el número total de bacterias viables en la muestra.

Preparación de Medios

Solución Amortiguadora de Fosfato de pH 7,2

Solución Madre:

- Disolver 34g 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.

AGAR XLD

El agar XLD es un medio selectivo diferencial, utilizado para el aislamiento y diferenciación de patógenos entérico Gram negativos, especialmente del género *Shigella*.

Agar-agar con xilosa, lisina y desoxicolato.	Proporción.
Xilosa.	17,0 g.
L-Lisina.	3,0 g.
Lactosa monohidrato.	10,0 g.
Sacarosa.	7,5 g.
Cloruro de sodio.	5,0 g.
Extracto de levadura.	3,0 g.
Rojo de fenol.	80 mg.
Agar-agar.	13,5 g.
Desoxicolato de sodio.	2,5 g.



Verificación de la calidad microbiana y etiquetado de geles antiinflamatorios

Tiosulfato de sodio.	6,8 g.
Citrato de amonio y hierro (III).	0,8 g.
Agua purificada.	1000 mL.

Nota: Ajustar el pH de forma que después del calentamiento sea $7,4 \pm 0,2$ a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Calentar a ebullición, enfriar hasta $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ y verter en placas de Petri. No calentar en autoclave.

AGAR MAC CONKEY

Es un medio selectivo diferencial utilizado para el aislamiento y diferenciación de bacilos gram negativo fermentadores y no fermentadores de lactosa. Se utiliza con frecuencia para el aislamiento de coliformes.

Agar Mac Conkey.	Proporción.
Hidrolizado pancreático de gelatina.	17,0 g.
Peptonas (de carne y caseína).	3,0 g.
Lactosa monohidrato.	10,0 g.
Cloruro de sodio.	5,0 g.
Sales biliares.	1,5 g.
Agar-agar.	13,5 g.
Rojo neutro.	30,0 mg.
Violeta cristal.	1 mg.
Agua purificada.	1000 mL.

Nota: Ajustar el pH de forma que después de la esterilización sea $7,1 \pm 0,2$ a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Calentar a ebullición durante 1 min con agitación constante y luego esterilizar en autoclave según un ciclo validado.

AGAR BAIRD PARKER

Es un medio selectivo utilizado para el aislamiento de *Staphylococcus aureus* coagulasa positivo.

Agar-agar Baird Parker.	Proporción.
Triptona.	10,0 g.
Polvo "Lab Lemco".	5,0 g.
Extracto de levadura.	1,0 g.
Piruvato de sodio.	10,0 g.
Glicina.	12,0 g.
Cloruro de Litio.	5,0 g.



Verificación de la calidad microbiana y etiquetado de geles antiinflamatorios

Agar-agar.	20,0 g.
Agua purificada.	1000 mL.
Nota: Añadir 10 mL de clara de huevo y calentar a ebullición durante 1 min con agitación. Ajustar el pH de forma que después de la esterilización sea $6,8 \pm 0,2$ a 25 °C. Esterilizar en autoclave según un ciclo validado.	

AGAR CETRIMIDE

Es un medio selectivo utilizado para el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*

Agar Cetrimide.	Proporción.
Hidrolizado pancreático de gelatin.	20,0 g.
Cloruro de magnesio.	1,4 g.
Sulfato de potasio.	10,0 g.
Cetrimide.	0,3 g.
Agar-agar.	13,6 g.
Agua purificada.	1000 mL.
Nota: Calentar a ebullición durante 1 min con agitación. Ajustar el pH de forma que después de la esterilización sea $7,2 \pm 0,2$ a 25 °C. Esterilizar en autoclave según un ciclo validado.	

AGAR DIGERIDO DE CASEÍNA-SOJA

Agar Digerido de Caseína-Soja.	Proporción.
Digerido pancreático de caseína.	15,0 g.
Digerido papaínico de soja.	5,0 g.
Cloruro de sodio.	5,0 g.
Agar-agar.	15,0 g.
Agua purificada.	1000 mL.
Nota: Ajustar el pH de forma que después de la esterilización sea $7,3 \pm 0,2$ a 25 °C. Esterilizar en autoclave según un ciclo validado.	



AGAR SABOURAUD DEXTROSA

Agar Sabouraud-Dextrosa.	Proporción.
Glucosa.	15,0 g.
Mezcla de partes iguales de digerido péptico de carne y digerido pancreático de caseína.	5,0 g.
Agar-agar.	15,0 g.
Agua purificada.	1000 mL.

Nota: Mezclar y calentar a ebullición para facilitar la disolución. Ajustar el pH de forma que después de la esterilización sea $5,6 \pm 0,2$ a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Esterilizar en autoclave según un ciclo validado.

CALDO SELENITO DE CISTINA

Caldo Selenito de Cistina.	Proporción.
Peptona.	5,0 g.
Lactosa.	4,0 g.
Fosfato de Sodio.	10,0 g.
Selenito de Sodio.	4,0 g.
L-Cistina.	0,01 g.
Agua purificada.	1000 mL.

Nota: Ajustar el pH de forma que después de la esterilización sea $7,0 \pm 0,2$ a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$.



Verificación de la calidad microbiana y etiquetado de geles antiinflamatorios





Verificación de la calidad microbiana y etiquetado de geles antiinflamatorios

