

Rev. Cienc. Tecnol.

Año 8 / Nº 8 / 2006 / 23-30

VALORACIÓN MICROBIOLÓGICA Y CONTROL HIGIÉNICO-SANITARIO DE MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS SIN FISCALIZACIÓN EN POSADAS

Ybarra, Liliana R.; Bordenave, Sylvia A.; Semczuk, Rosaura I.; Duce, Jorge A.; Von Specht, Martha H.
lybarra@fceqyn.unam.edu.ar; sab@fceqyn.unam.edu.ar; rosses24@yahoo.com.ar; joduce@fceqyn.unam.edu.ar; marthatovs@yahoo.com.ar.

Cátedra de Microbiología de Farmacia. Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales. UNaM.
Félix de Azara 1552. Posadas, Misiones.

MICROBIOLOGICAL EVALUATION AND HYGIENIC-SANITARY CONTROL OF MEDICINES MARKETED WITHOUT CONTROL IN POSADAS

ABSTRACT

The aim of this work was to determine the hygienic quality of drugs by means of the enumeration of mesophilic aerobes, total coliforms, molds and yeast, and to detect pathogen microorganisms in pharmaceutical products following techniques of the Food and Drugs Administration (FDA). These products come from Paraguay, Brazil and Uruguay and are purchased by poor people at street stands.

Medicines from a manufacturing plant in Posadas- Misiones, delivered at the public hospital and health centers were also analysed.

Pharmaceutical products from categories 1, 2 and 3 from ANMAT (National Administration of Medicines, Food and Technology) were also evaluated.

The results obtained showed that such products did not exceed the microbiological standards established by the National Institute of Drugs (INAME) and by ANMAT. No pathogens microorganisms were detected in the analyzed products.

KEYWORDS: pharmaceutical products, hygienic quality, microbiological controls, antibiotic evaluation.

RESUMEN

El propósito de este trabajo fue determinar la calidad higiénica a través de la enumeración de aerobios mesófilos, coliformes totales, hongos y levaduras, la detección de microorganismos patógenos en productos farmacéuticos siguiendo técnicas de la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) y la valoración de antibióticos obtenidos del comercio ilegal y del sistema provincial de salud. Estos productos provienen de Paraguay, Brasil y Uruguay y son adquiridos por la población de escasos recursos en puestos callejeros, se analizaron además productos de una planta elaboradora local.

Productos farmacéuticos de las categorías 1, 2 y 3 dispuestas por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), también fueron evaluados. Los resultados hallados no superaron los estándares microbiológicos establecidos por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). No se detectó presencia de patógenos en ninguno de los productos analizados.

PALABRAS CLAVES: productos farmacéuticos, calidad higiénica, controles microbiológicos, valoración de antibióticos.

INTRODUCCIÓN

Los agentes conservantes se incorporan a los medicamentos y a los cosméticos para garantizar la seguridad desde el punto de vista microbiológico, durante su distribución y utilización.

En efecto, bacterias, hongos y levaduras son capaces de crecer en los medicamentos si se encuentran en presencia de nutrientes y de agua. Este desarrollo de microorganismos supone una alteración de las propiedades físicas y organolépticas de la forma farmacéutica y un riesgo para la salud del paciente. Pero además, las enzimas formadas por estos microorganismos pueden producir la degradación de las sustancias activas y aumentar la toxicidad de la forma farmacéutica.

Por lo tanto resulta imprescindible la utilización de los conservantes en:

- ◆ Medicamentos estériles envasados en recipientes multidosis, ya que una vez abierto el envase se pierde la condición de esterilidad.

- ◆ Medicamentos no estériles y cosméticos: líquidos, semisólidos, con una fase acuosa y aquellos en estado sólido que, o bien tienen un elevado contenido en humedad, o bien se regeneran con agua antes de su utilización.

Los agentes conservantes solo resultan totalmente eficaces para evitar la contaminación microbiana de los medicamentos y cosméticos si se acompañan de otras medidas, como la utilización de materias primas con una carga microbiana mínima y el mantenimiento de buenas prácticas de fabricación que reduzcan el riesgo de contaminación microbiana durante el procesamiento [1].

La valoración microbiológica de medicamentos se realiza comparando en idénticas condiciones de ensayo, la inhibición de la multiplicación de microorganismos sensibles producida por concentraciones conocidas de una sustancia de referencia frente a la inhibición producida por diluciones del antibiótico que se está valorando [2].

Para determinar si un antibiótico cumple con los requisitos de potencia especificada en el producto debe repetirse la valoración y combinarse los resultados estadísticamente hasta lograr la precisión requerida. Esta debe ser tal que los límites de confianza ($P=0,95$), expresados porcentualmente, se encuentren dentro del intervalo de potencia especificado.

Se emplean dos métodos generales: método de difusión en agar en placa y método turbidimétrico o en tubo. El primero se basa en la difusión del antibiótico desde un punto de aplicación sean estos reservorios o cuentas de porcelanas, cilindros de metal o discos de papel, a través de una capa de agar inoculado con el microorganismo de

ensayo. La difusión origina zonas o halos de inhibición del crecimiento de microorganismo; y la medida de halos (diámetro) está en relación con la concentración de antibiótico; siendo este el método seleccionado en este trabajo [2].

Ciertos productos farmacéuticos pueden ser esterilizados en su envase sin presentar alteraciones posteriores, presentando una calidad higiénico-sanitaria según normas INAME-ANMAT, para estos fines es indispensable emplear en el proceso materia primas estériles y técnicas de asepsia adecuadas [3].

En la ciudad de Posadas y sus alrededores, zona de frontera, se comercializan productos medicinales en lugares no habilitados para tal fin, expuestos a factores ambientales adversos y polvo. Se suma a esto el desconocimiento de los procesos de elaboración de los mismos y si son sometidos o no a controles higiénicos sanitarios, la posibilidad de deficiencias en el envasado y cierre de envases que pudieran alterar su calidad.

En vista de que no tenemos conocimiento de la existencia de trabajos similares, ni antecedentes o publicaciones disponibles al respecto en nuestra región se realizó este trabajo con la finalidad de efectuar un aporte en el control de calidad de medicamentos para la salud de nuestra población.

El primer objetivo de este trabajo fue investigar la calidad higiénico sanitaria de estos medicamentos. Como segundo objetivo realizar el control higiénico sanitario de medicamentos producidos por una planta de elaboración local, y distribuidos dentro del sistema de Salud de nuestra provincia.

El tercer objetivo fue realizar la valoración de antibióticos correspondientes a este segundo grupo de fármacos.

MATERIALES Y MÉTODOS

A- Control Higiénico de Medicamentos

Las muestras fueron tomadas por duplicado y procesadas a su vez por ensayos duplicados, siguiendo técnicas recomendadas por FDA [4].

En cada muestra se ensayó inicialmente la actividad bacteriostática del producto, empleando para ello cepas de colección *Escherichia coli* ATCC 25922 y *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, las cuales fueron incubadas por 24-48 hs a 35°C en caldo nutritivo [2, 5, 6, 7].

A los productos se le realizaron pruebas de desarrollo de microorganismos por dos métodos: a) inhibición del conservante, empleando Tween 80 como inhibidor y b) método de dilución; los ensayos se realizaron empleando Plate Count Agar (Merck), Agar Malta (Merck), Agar Sa-

bouraud (Merck) y Agar Czapeck (Merck); incubándose en estufa de cultivo durante 24-48 hs y 4-5 días a 35°C y 30°C respectivamente [2, 5, 6, 7, 8].

Con aquellos que presentaron actividad bacteriostática negativa, se investigó la presencia de anaerobios y *Staphylococcus* en caldo tioglicolato; recuento de aeróbicos mesófilos totales y recuento de hongos y levaduras.

En los medicamentos que presentaron recuentos de aerobios mesófilos totales positivos se investigó la presencia de los siguientes microorganismos patógenos: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas* spp. y *Salmonella* spp. [9].

TÉCNICA UTILIZADA PARA PATÓGENOS [9]

Staphylococcus aureus:

Diluyente agua peptonada al 0,1%.

Medio de cultivo: Agar Baird Parker (Merck).

Método de siembra: en superficie.

Incubación: 24-48h, a 37°C

Recuento de UFC/gr, colonias negras rodeadas de zonas claras de 2 a 5 mm.

Pseudomonas aeruginosa:

Diluyente agua de peptona al 0,1%.

Medio de cultivo: Agar Cetrimide (Merck).

Método de siembra: en superficie

Incubación: 24-48 h. 35°C.

Determinación de UFC/gr colonias verdosas.

Salmonella spp:

Precultivo: caldo lactosado- 24 h. 35°C

Medio para enriquecimiento selectivo: caldo Selenito Cistina y Medio Fluido Tetratoato (Merck).

Bismuto sulfito (Merck): medio diferencial y selectivo para aislamiento de colonias negras o verdes.

Xilosa lisina dexosicolato (Merck): colonias transparentes o rosadas con halos claros.

Incubación: 24-48 h. 35°C.

Escherichia coli:

Diluyente: caldo lactosado

Medio de cultivo: Agar Mac Conkey (Merck).

Método de siembra: en volumen.

Incubación: 24-48 h. 35°C

Pruebas confirmatorias: siembra para aislamiento en EMB. Colonias negras verdosas con brillo metálico.

B- Valoración de Antibióticos

Método Utilizado para la evaluación estadística: ANOVA.

CONDICIONES GENERALES DE ENSAYO

La potencia de los antibióticos se expresó en Unidades o µg de actividad. En cada caso, la Unidad o µg de actividad antibiótica se establece y define internacionalmente.

Se consideraron los siguientes conceptos:

Potencia declarada o en etiqueta: en el caso de un producto formulado, es un valor nominal asignado a partir del conocimiento de la potencia del material a granel; en el caso de material a granel, es la potencia estimada por el elaborador.

Potencia supuesta o asumida: es la potencia provisoriamente asignada de una preparación muestra que forma la base del cálculo de las dosis que podrían ser *Staphylococcus* con las dosis a emplear de la preparación patrón.

Potencia asignada: es la potencia de la preparación estándar.

Relación de Potencias: es la razón de dosis equipotentes de la preparación patrón y la preparación muestra, bajo las condiciones del ensayo.

Potencia estimada: es la potencia a partir de los datos del ensayo.

Para la valoración de antibióticos se utilizó la técnica de difusión en placa [1, 4].

Antibiótico ensayado: Cefalexina 500 mg comprimidos.

Estandarización del Patrón: se trabajó con el antibiótico puro: Cefalexina con fecha de vencimiento conocida y potencia valorada; como patrón *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 [3, 9].

Para obtener el intervalo de concentraciones de trabajo se realizó previamente una curva dosis respuesta y se aplicó el método estadístico apropiado.

Medios de Cultivo:

- Los medios de cultivo empleados fueron Agar nutritivo (Merck, Alemania).

- Agar semilla (preparado a partir de los componentes: peptona 6 g; digerido pancreático de caseína 4 g; extracto de levadura 3g; extracto de carne 1,5g; dextrosa 1 g; agar 15g; agua destilada 1000 ml; pH final: 6,5-6,6).

Reactivos: solución reguladora (solución 1): Fosfato de potasio 1%; fosfato dibásico de potasio 2 g; fosfato monobásico de potasio 8 g; agua destilada 1000 ml, pH: 6.

PROCEDIMIENTO

Preparación del Estándar

Se pesó una determinada cantidad del estándar (Cefalexina con fecha de vencimiento conocida y potencia valorada), 10 mg y se calculó su potencia multiplicando el peso por la potencia declarada para dicho estándar, y

se preparó la solución madre (10mg/100ml).

Posteriormente, se prepararon tres diluciones en progresión geométrica (114µg/ml, 76 µg/ml y 45µg/ml). Se empleó como diluyente la solución reguladora 1 [3].

Preparación de la Muestra

El tratamiento inicial al que deben someterse las muestras depende de su forma farmacéutica. Se asumió una potencia por unidad de peso o volumen de acuerdo con la información disponible de la preparación muestra. Bajo esta hipótesis se preparó una solución madre de la muestra y tres o más diluciones en progresión geométrica equipotentes con las preparadas de estándar como se especifica para cada antibiótico (Cuadro 3). Se emplearon los mismos diluyentes que se indican para la sustancia de referencia [3].

Para la realización de la curva dosis-respuesta se partió de una solución conocida de concentración 228,7 µg/ml, obteniéndose las concentraciones finales de trabajo [3].

Preparación del Inóculo

Suspensión de 24 h de crecimiento

El microorganismo a usar se repicó en dos tubos de ensayo que contenían el medio agar nutritivo en forma de pico de flauta y se incubó 18 h a temperatura adecuada. La estría del microorganismo así obtenido se suspendió con agregado de solución fisiológica estéril y la ayuda de perlas de vidrio estériles.

El volumen de la suspensión original a agregar al medio de cultivo se estandarizó en un espectrofotómetro Shimadzu UV-240, a una longitud de onda de 580 nanómetros, llevando a una transmitancia del 25%. Se utilizó solución fisiológica como blanco. Se ajustó el volumen de esta suspensión original a agregar a 100 ml de medio de cultivo (siembra en volumen).

Preparación del medio de cultivo

Se fundió una cantidad suficiente de medio de cultivo estéril (Agar Semilla), se enfrió a 45°C, se inoculó el medio con el microorganismo de prueba y se agitó por rotación hasta lograr una suspensión homogénea. Sobre una superficie nivelada y en placas de Petri de 9 cm de diámetro, se vertieron 18 ml del medio ya inoculado para formar una capa uniforme de 2 a 5 mm de espesor, por cada muestra se prepararon 4 placas: placas A, B, C y D.

La inoculación del microorganismo se realizó al momento del vertido del medio en las placas [1].

Difusión en Placa

Se utilizó como reservorio del antibiótico, discos de

papel de filtro, previamente esterilizados, Wattman N° 2 de 6 mm de diámetro [2].

Los discos fueron ubicados sobre la superficie de cada placa con la ayuda de pinzas de metal esterilizadas a la llama, y ubicados según una distribución pre-establecida, para tener tres discos de las diluciones de muestra y tres discos de las diluciones del estándar.

Aplicación del antibiótico a procesar

Los discos fueron impregnados utilizando pipeta automática, con 0,25 µl de cada dilución de antibiótico, para el estándar y para la muestra. Las concentraciones utilizadas se observan en el Cuadro 3. Los discos se distribuyeron sobre la superficie del agar en forma aleatoria, siguiendo los vértices de un hexágono regular.

Predifusión

Se dejó difundir el antibiótico durante una hora a temperatura ambiente, en condiciones asépticas antes de llevarlos a la estufa [3].

Incubación

Las placas Petri se incubaron como lo indica la técnica, sin invertir a temperatura 35°C ± 0,5°C durante 18 horas aproximadamente, además se adosó una hoja de papel de filtro estéril en la cara interior de las tapas, a fin de evitar la condensación por humedad sobre el medio [2,3].

Medición

Al cabo de la incubación, empleando calibre, se midió el diámetro de cada halo producidos por las diluciones del estándar (S) y de la muestra (U) con una precisión de hasta la décima de mm. (Cuadro 3).

RESULTADOS

A) Control Higiénico-Sanitario de Medicamentos:

Se analizaron 33 muestras por duplicado de la Planta de Elaboración local y 21 muestras tomadas de la venta callejera, las que se detallan en los Tablas 1 y 2.

De los productos investigados 1 (uno) perteneció a la categoría 1; 3 (tres) a la categoría 2 y los restantes correspondieron a la categoría 3 del Boletín Oficial de Salud Pública de la República Argentina.

B) Valoración de Antibióticos

Los resultados de la valoración de antibióticos ensayados se detallan en la Tabla 3 y en la Figura 1, como lectura de los diámetros de halos de inhibición de desarrollo y gráfico de regresión respectivamente.

TABLA N° 1: Control higiénico-sanitario de medicamentos, Posadas, Misiones.

| Producto | Ensayos de actividad bacteriostática, <i>E. coli</i> ; <i>S. aureus</i> | Recuento de hongos en agar malta, Czapek y Sabouraud | Recuento de microorg. Aerobios mesófilos PCA | Recuento anaerobios microaerofílicos Caldo tioglicolato | Identif. presencia de microorganismos patógenos* | Conservante del Medicamento |
|---------------------------------------|---|--|--|---|--|-----------------------------|
| Aspirineta (A) | Positivo | ----- | ----- | Negativo | ----- | ----- |
| Jarabe Miracle (P) | Positivo | ----- | ----- | Negativo | ----- | Benzoato de sodio |
| Olina gotas (B) | Positivo | ----- | ----- | Negativo | ----- | ----- |
| Memo Vital B12 jarabe (P) | Positivo | ----- | ----- | Negativo | ----- | ----- |
| Calmol Comp. (P) | Negativo | Negativo | 25 colonias por ml | Negativo | Negativo | Acetil p aminofenol |
| Calmol comp. (P) | Negativo | Negativo | 20 colonias por ml | Negativo | Negativo | Acetil p aminofenol |
| Z-Cal comp. (P) | Negativo | Negativo | Negativo | Negativo | ----- | ----- |
| Bionalgina comp. (P) | Negativo | Negativo | Negativo | Negativo | ----- | ----- |
| Mento Vick jarabe (P) | Negativo | Negativo | Negativo | Negativo | ----- | ----- |
| Caramelos Miracle (P) | Negativo | Negativo | Negativo | Negativo | ----- | Benzoato de sodio |
| Ketoconazol suspensión (L) | Negativo | Negativo | Negativo | Negativo | ----- | ----- |
| Sulfato ferroso gotas (L) | Positivo | ----- | ----- | Negativo | ----- | ----- |
| Mebendazol pastillas (L) | Negativo | Negativo | Negativo | Negativo | ----- | ----- |
| Salbutamol gotas (L) | Positivo | ----- | ----- | Negativo | ----- | ----- |
| Homatropina metil bromuro (L) | Negativo | Negativo | 12 colonias por ml | Negativo | Negativo | ----- |
| Homatropina metil bromuro (L) | Negativo | Negativo | 10 colonias por ml | Negativo | Negativo | ----- |
| Suspensión antiácida (L) | Negativo | Negativo | Negativo | Negativo | Negativo | ----- |
| Suspensión antiácida (L) | Negativo | Negativo | Negativo | Negativo | Negativo | ----- |
| Metoclopramida comprimidos (L) | Negativo | Negativo | Negativo | Negativo | ----- | ----- |
| Acido fólico comprimidos (L) | Negativo | Negativo | 6 colonias por ml | Negativo | Negativo | ----- |
| Acido fólico comprimidos (L) | Negativo | Negativo | 5 colonias por ml | Negativo | Negativo | ----- |
| Acido fólico comprimidos (L) | Negativo | Negativo | Negativo | Negativo | ----- | ----- |
| Allopurinol 300 mg tabletas (L) | Negativo | Negativo | Negativo | Negativo | ----- | ----- |
| Metronidazol suspensión (L) | Positivo | ----- | ----- | ----- | ----- | ----- |
| Piroxican comprimidos (L) | Negativo | Negativo | Negativo | Negativo | ----- | ----- |
| Lactato de calcio tabletas (L) | Positivo | ----- | ----- | ----- | ----- | ----- |
| Biperideno CLH 2mg (L) | Positivo | Negativo | Positivo | Negativo | Negativo | ----- |
| Rheumazin forte comp. Recubiertos (P) | Positivo | Positivo en agar malta | Negativo | Negativo | ----- | ----- |
| Vitamina A crema (L) | Positivo | Negativo | Negativo | Negativo | ----- | ----- |
| Crema Dr. Selby (U) | Negativo | Positivo en agar malta y agar Czapek | Positivo | Negativo | Negativo | ----- |
| Nervigenol jarabe (A) | Positivo | Negativo | Negativo | Negativo | ----- | ----- |

| | | | | | | |
|---|----------|--------------------------------------|----------|----------|----------|-------|
| Dolanet tabletas (A) | Negativo | Positivo en agar malta y agar Czapek | Negativo | Positivo | Negativo | ----- |
| Butazona cálcica Grazeas(B) | Negativo | Positivo en agar malta y agar Czapek | Negativo | Negativo | ----- | ----- |
| Broncofar jarabe (P) | Positivo | Negativo | Negativo | Negativo | ----- | ----- |
| Broncoline jarabe (P) | Negativo | Negativo | Negativo | Positivo | ----- | ----- |
| Calmadentol tabletas (P) | Negativo | Negativo | Negativo | Positivo | ----- | ----- |
| Regental N.A.T comp. (P) | Negativo | Negativo | Negativo | Negativo | ----- | ----- |
| Amoxicilina 250 jarabe (L) | Positivo | Negativo | Negativo | Negativo | ----- | ----- |
| Cefalexina 250 jarabe (L) | Positivo | Negativo | Negativo | Negativo | ----- | ----- |
| Lascamicetina jarabe (P) | Negativo | Negativo | Negativo | Positivo | ----- | ----- |
| Teofilina tabletas (L) | Positivo | Positivo en agar Czapek | Negativo | Negativo | ----- | ----- |
| Mentolina jarabe (P) | Positivo | Negativo | Negativo | Negativo | ----- | ----- |
| Cefalexina 500 comp. (L) | Negativo | Positivo en agar malta y agar Czapek | Positivo | Negativo | Negativo | ----- |
| Amoxicilina 500 comp. (L) | Positivo | Negativo | Negativo | Negativo | ----- | ----- |
| Rifampicina 300 cápsulas (L) | Negativo | Positivo en agar malta y agar Czapek | Negativo | Positivo | Negativo | ----- |
| Teofilina jarabe (L) | Negativo | Positivo en agar malta y agar Czapek | Negativo | Negativo | ----- | ----- |
| Penicrom comp. (P) | Positivo | Negativo | Negativo | Negativo | ----- | ----- |
| Paracetamol 100 comp. (L) | Negativo | Negativo | Negativo | Positivo | ----- | ----- |
| Paracetamol 500 comp. (L) | Negativo | Negativo | Negativo | Positivo | ----- | ----- |
| Prednisona comp.(L) | Negativo | Negativo | Negativo | Negativo | ----- | ----- |
| Cotrimoxazol comp. (L). | Positivo | Negativo | Negativo | Negativo | ----- | ----- |
| Betametasona valerato crema al 0,1% (L) | Positivo | Negativo | Negativo | Negativo | ----- | ----- |
| Enalapril maleato comp. (L) | Negativo | Negativo | Negativo | Positivo | ----- | ----- |
| Cotrimoxazol suspensión (L) | Positivo | Positivo en agar Czapek | Negativo | Negativo | ----- | ----- |
| Paracetamol gotas (L) | Positivo | Negativo | Negativo | Negativo | ----- | ----- |

Referencias: A= Argentina, B= Brasil, L =Planta de Elaboración Local, P= Paraguay, U= Uruguay.

* Estas pruebas fueron realizadas a los medicamentos que presentaron recuentos de aerobios mesófilos positivos en Agar Plate Count.

Nota: los medicamentos que se encuentran repetidos corresponden a análisis de diferentes números de lotes.

TABLA Nº 2: Prueba de crecimiento por inhibición del conservante*.

| PRODUCTO | METODO DILUCIÓN | MÉTODO INHIBICIÓN CONSERVANTE |
|---------------------------|------------------------|-------------------------------|
| Calmol (P) | Positivo PCA | Positivo PCA |
| Calmol (P) | Positivo PCA | Positivo PCA |
| Homatropina (L) | Positivo PCA | Positivo PCA |
| Homatropina (L) | Positivo PCA | Positivo PCA |
| Suspensión antiácida (L) | Positivo agar Malta | Positivo agar Malta |
| Suspensión antiácida (L) | Positivo agar Malta | Positivo agar Malta |
| Acido fólico (L) | Positivo PCA | Positivo PCA |
| Acido fólico (L) | Positivo PCA | Positivo PCA |
| Biperideno CLH 2mg (L) | Positivo PCA | Positivo PCA |
| Rheumazin forte (P) | Positivo en agar malta | Positivo en agar malta |

| | | |
|-----------------------|------------------------|------------------------|
| Crema Dr. Selby (U) | Positivo en agar malta | Positivo PCA |
| Dolanet (P) | Positivo en agar malta | Positivo en agar malta |
| Butazona cálcica (B) | Positivo en agar malta | Positivo en agar malta |
| Broncoline (P) | Negativo | Negativo |
| Calmadentol (P) | Negativo | Negativo |
| Regental (P) | Positivo agar Malta | Positivo agar Malta |
| Aspirinetas (A) | Negativo | Negativo |
| Miracle (P) | Negativo | Negativo |
| Olina (B) | Negativo | Negativo |
| Memo vital B12 (P) | Negativo | Negativo |
| Sulfato ferroso (L) | Negativo | Negativo |
| Salbutamol (L) | Negativo | Negativo |
| Metronidazol (L) | Negativo | Negativo |
| Lactato de calcio (L) | Negativo | Negativo |

Positivo= crecimiento microbiano en Agar Plate Count (PCA) o en Agar Malta respectivamente. Negativo= ausencia de desarrollo.
Referencias: A= Argentina, B= Brasil, L =Planta de Elaboración Local, P= Paraguay, U= Uruguay.
*Pruebas PCA: recuento aerobios mesófilos. *Pruebas de crecimiento de hongos en Agar Malta.

Se valoraron muestras correspondientes a diferentes lotes y concentraciones de Cefalexina elaborada en la provincia de Misiones.

Las lecturas de los halos presentaron valores tales, que permitieron el cálculo de valoración con datos correlativos.

Las potencias en las muestras investigadas caen en valores mayores o iguales a 81,84%, los cuales son considerados aceptables.

TABLA N° 3: Valoración de Cefalexina. Planta de Elaboración local. Posadas, Misiones.

| | Dosis de la muestra | | | | | |
|--------------------------|-------------------------|-------------|-------------|--------------------------|---------------|---------------|
| | Diluciones del estándar | | | Diluciones de la muestra | | |
| | 114 µg/ml | 76 µg/ml | 45 µg/ml | 32,7 µg/ml | 22,8 µg/ml | 11,4 µg/ml |
| Placa A | 22 | 17 | 10 | 9 | 9 | 6 |
| Placa B | 20 | 20 | 11 | 6 | 6 | 6 |
| Placa C | 21 | 21 | 20 | 15 | 8 | 6 |
| Placa D | 23 | 21 | 15 | 14 | 14 | 6 |
| Promedio de la respuesta | 21,5 | 19,75 | 14 | 11 | 9,25 | 6 |

Referencias: los números expresan los halos de inhibición en mm.

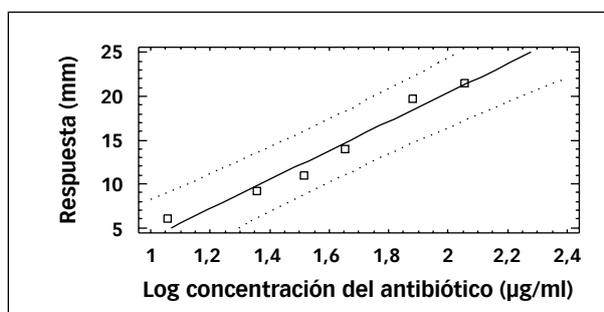


FIGURA 1. Curva de regresión: valoración del antibiótico cefalexina proveniente de una planta de elaboración local. Posadas, Misiones. (Ordenada al origen: 12,62; pendiente: 16,55).

Se presenta en la figura la línea de regresión y sus límites de confianza al 95%, de diámetros de halos en función del logaritmo de la concentración del antibiótico evaluado.

DISCUSIÓN

A) Control higiénico

En coincidencia con otros autores [10], en todas las muestras estudiadas los recuentos obtenidos en las diferentes categorías de medicamentos presentaron valores aceptables, ajustándose a los estándares microbiológicos establecidos por el INAME-ANMAT [5].

Por otra parte, y a pesar de tratarse de sustancias sin fiscalización, no se detectó la presencia de microorganismos patógenos.

B) Valoración de antibióticos

Los hallazgos de este estudio (Tabla 3, Fig. 1) demostraron que la concentración de Cefalexina evaluada, coincidió con lo declarado en la monografía.

En esta etapa solo se evaluó Cefalexina, siendo el único antibiótico para el cual se obtuvieron los patrones de droga pura y patrón microbiológico de prueba recomendados [2,3].

CONCLUSIONES

La coincidencia de resultados implica que la técnica desarrollada para este trabajo se ajustó a los requerimientos de la metodología que se emplea comúnmente.

A partir de los análisis realizados, en cuanto a la calidad higiénico- sanitaria y la valoración de antibióticos, se concluyó que los valores hallados se ajustaban a las normas legales vigentes como aptos para el consumo desde el punto de vista microbiológico.

Al no ser fiscalizados por los organismos oficiales del país, no debería permitirse su comercialización [5].

Consideramos que los hallazgos de este trabajo constituyen un aporte para el sistema de salud de nuestra región, tanto en el control como para la comercialización fiscalizada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vila Jato, J. L.

Tecnología Farmacéutica. Volumen I. Parte II. Editorial Síntesis. Págs. 262-263. Año 2001.

2. Farmacopea Nacional Argentina. Comisión Permanente: Limeres, M.; Chiale, C.; Sexta Edición. Segunda parte. Págs.1157-1159. Año 1979.

3. **Christopolous, M.; Cinto, O.; Décima de Wolf, Cristina; Frade, A.; Maffé, Z.; Mercado, E.; Moro, Alfredo; Raffo Palma, M.; Rivas, M.; Rosetti, F.; Torrado, S.; Varsavsky, E.** Bacteriología analítica para Alimentos y Medicamentos. INFyB. Cap. XV. P. 99-112. 1980. Ministerio de

Bienestar Social y Salud Pública. República Argentina.

4. Food and Drugs Administration. (FDA). 7° Edición. 1992.

5. Boletín Oficial de la República Argentina N° 29.310 1ra. Sección. Disposición de Salud Pública 7452/99 sobre "Límites microbiológicos para productos farmacéuticos no obligatoriamente estériles de acuerdo con la vía de administración". 1999.

6. Diagnóstica Merck. Control microbiológico de calidad de productos farmacéuticos y materias primas. 1ra. Parte- E Merck. Darmstadt. Alemania. 1975.

7. Remington, Farmacia. 17° Edición; Editorial Médica Panamericana. Argentina, 1992.

8. Faulii, C.

Tratado de Farmacia Galénica. 1ra. Edición. Luzáns. S.A. Ed. Madrid. Copyright. 1993.

9. United States Pharmacopeia USP XXIII. Microbiological Test. Págs. 1478-1495.

10. Marenales, A.; Fernández, J.; Cristar, R.

"Control Microbiológico de Productos Farmacéuticos en Uruguay". Asociación de Química y Farmacia del Uruguay. Revista N° 21. 1998.