

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA

Prof. Dr. D. ALBERTO RAMOS CORMENZANA

## CONTROL DE ESTERILIDAD EN COLIRIOS: IDENTIFICACION A NIVEL GENERICO DE LAS BACTERIAS AISLADAS

E. MARTÍN RODRÍGUEZ, C. NIETO SÁNCHEZ, M. MONTEOLIVA-SÁNCHEZ,  
M. I. MARTÍNEZ PUENTEDURA, A. RAMOS-CORMENZANA

Trabajo realizado con una ayuda de investigación en equipo concedida por el I. N. A. P. E.

### RESUMEN

Se ha realizado un estudio sobre el estado de esterilidad de 525 muestras de 75 especialidades diferentes de colirios comercializados en España, siguiendo la metodología de G. de Felip (1975). Han resultado contaminadas 17 muestras de 10 especialidades, lo que indica que un 13 por 100 de los colirios son rechazables, según los criterios de la U. S. P. XIX ed.

El 30 por 100 de la contaminación se debió a *Bacillus*, el 40 por 100 a hongos y el 20 por 100 a Corinebacterias.

### SUMMARY

The sterility of 525 samples representing 75 different eye drops preparations commercially available in Spain has been examined using the method of G. de Felip (1975), employed sterile membrane filtration (pore size 0,45  $\mu\text{m}$ ) and subsequent culture.

Contaminating microorganisms were found in 17 samples representing 10 different eye drop preparations. The contaminants isolated were members of the following genera: *Bacillus*, *Micrococcus*, *Aerococcus*, *Alcaligenes*, *Lactobacillus*, *Nocardia* y also organisms which were probably corynebacteria, actinomyces, yeasts or fungi. 30 % of the contaminants belonged to the genus *Bacillus*, 40 % were fungi and 20 % corynebacteria.

According to the criteria established by U. S. P. XIX ed. all these samples would have been rejected. However, according to G. de Felip only two

of them contained more than 1 viable organism per ml, and accordingly, the remaining ones would be considered acceptable.

The contamination could be due to some fault in sterilization or in the sealing process but, in any case, a more exhaustive control of sterilization is advisable.

## INTRODUCCION

La contaminación en colirios plantea graves problemas a la hora de su utilización, a pesar de lo cual no existe un criterio unificado para incluirlos en la categoría de medicamentos no obligatoriamente estériles o en la de medicamentos estériles.

Según G. de Felip (1975) las exigencias necesarias para las soluciones oftálmicas se ciñen a la ausencia de microorganismos viables en un gramo o en un mililitro; mientras que la Farmacopea Internacional, la U. S. P. XIX ed... los definen como soluciones estériles. Esto obliga a una preocupación constante a nivel de fabricación y a la utilización de unas instalaciones más o menos sofisticadas.

La F. D. A. encontró una serie de contaminantes en colirios, entre los que halló *Pseudomonas*, o incluso se han dado casos de infecciones, algunas graves, con la utilización de preparaciones oftálmicas (Kallings, 1973). Por este motivo se ha considerado oportuno realizar un control de la esterilidad de los colirios que se encuentran en el mercado español.

## MATERIAL Y METODOS

Se han examinado 525 muestras de 75 especialidades distintas de colirios pertenecientes a los siguientes laboratorios:

- Laboratorios Cusí, S. A. (203 muestras).
- Laboratorios Frumstost (140 muestras).
- Laboratorios del Dr. Collado (70 muestras).
- Instituto Químico-Farmacéutico Ibheris, S. A. (28 muestras).
- Laboratorios P. E. N. S. A. (21 muestras).
- Laboratorios Abelló, S. A. (7 muestras).

- Laboratorios Boizot (7 muestras).
- Laboratorios Boehringer Ingelheim (7 muestras).
- Laboratorios Ciba-Geigy, S. A. (7 muestras).
- Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S. A. (7 muestras).
- Laboratorios Funk, S. A. (7 muestras).
- Laboratorios Galloso Wellcome, S. A. (7 muestras).
- Laboratorios Hubber, S. A. (7 muestras).
- Laboratorios Jorba (7 muestras).

El método seguido es el mencionado en 1975 por G. de Felip (similar al de la U. S. P. XIX ed.) utilizando la filtración por membranas estériles de 0,45  $\mu\text{m}$  de tamaño de poro, y posterior cultivo.

Para conseguir un ambiente estéril se ha utilizado una cámara de ultravioleta que permanecía funcionando durante las doce horas anteriores a la realización del ensayo, pero no durante él.

De las siete muestras estudiadas de cada especialidad, cinco se ensayaron en aerobiosis y dos en anaerobiosis.

La identificación de los microorganismos contaminantes se realizó según los manuales de Cowan & Steel (1974), Bergey (1974) y Ramos-Cormenzana (1979).

## RESULTADOS Y DISCUSION

Como resultado de los ensayos se ha encontrado contaminación en 17 muestras pertenecientes a 10 colirios. Los contaminantes obtenidos se incluyen en los siguientes géneros: *Bacillus*, *Micrococcus*, *Aerococcus*, *Alcaligenes*, *Lactobacillus*, *Nocardia* y microorganismos relacionados con Corinebaterias, Actinomicetos, levaduras y hongos.

Se observa que el 30 por 100 de la contaminación corresponde al género *Bacillus*, el 40 por 100 a hongos y el 20 por 100 a Corinebacterias.

Si seguimos los criterios establecidos por la U. S. P. XIX ed. todas estas muestras deben ser rechazadas. No obstante, según G. de Felip (1975) solamente dos de ellas superaron la cifra de una bacteria viable por mililitro y las demás se podrían considerar aceptables.

Este grado de contaminación se considera excesivo si se tiene en cuenta que el colirio va a ser depositado en un ojo ya enfermo y que los microorganismos que contiene pueden ser potencialmente patógenos.

La contaminación puede deberse a un fallo en la esterilización o en el proceso de cierre, pero en cualquier caso sería conveniente la realización de controles de esterilidad exhaustivos.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.—BERGEY'S MANUAL OF DETERMINATIVE BACTERIOLOGY (1974): 8.<sup>a</sup> ed. The Williams and Wikins Company. Baltimore.
- 2.—COWAN, S. T.; STEEL, K. J. (1974): Manual for the identification of Medical-Bacteria. Cambridge at the University Press.
- 3.—FELIP, G. DE (1975): Pureté microbiologique des formes pharmaceutiques non obligatoirement steriles. Methodes d'examen. Pharm. Acta Helv., 50, 285-292.
- 4.—KALLINGS, L. O. (1973): Contamination of Therapeutic Agents. In: Contamination in the Manufacture of Pharmaceutical Products. Secretariat of the European Free Trade Association, Geneva, 17-24.
- 5.—PHARMACOPEA INTERNACIONALIS, II ed. (1967): Specification pour le Contrôle de Qualité des Preparations Pharmaceutiques (ed. Organisation Mondiale de la Santé), Geneva.
- 6.—RAMOS-CORMENZANA, A. (1979): Taxonomía Bacteriana, Edit. Universidad de Granada. Granada.
- 7.—UNITED STATED PHAMACOPEIA, XIX ed. (1975): Mack Publishing Company, Easton.