

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

CONTROL DE CALIDAD DE UN COLIRIO COMERCIALIZADO EN LAS MACROBIÓTICAS DE COSTA RICA QUE DECLARA CONTENER MATERIAS PRIMAS NATURALES.

Escalona Rodríguez, Rocío¹; Hernández Hernández, Gabriela¹; Montero Salas, Daniela¹; Rodríguez Rojas, Victoria¹; Valverde Morales, Joselyn¹; Loría Gutiérrez, Arlene^{2,3}; Blanco Barrantes, Jeimy³ y Mora Román, Juan José.⁴

¹Estudiante de Licenciatura en Farmacia, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

²Departamento de Farmacología, Toxicología y Farmacodependencia, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

³Laboratorio de Análisis y Asesoría Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

⁴Departamento de Farmacia Industrial, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

Resumen: Justificación y objetivo: El Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 11.03.64:11 (Productos Farmacéuticos. Productos Naturales Medicinales para Uso Humano. Registro Sanitario) especifica que los colirios no se pueden registrar como productos naturales. Se buscó determinar el cumplimiento de los requisitos de calidad, según la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) 38 y el RTCA 11.04.41:06, de un colirio comercializado en las macrobióticas de Costa Rica que declara contener materias primas naturales.

Métodos: Se evaluaron los requisitos de etiquetado de acuerdo al RTCA 11.04.41:06. También se realizaron las pruebas establecidas en la USP 38 para la determinación de pH, osmolaridad y esterilidad. Además, se llevó a cabo una prueba de conductividad, para el colirio contenido en cada uno de los frascos, a los cuales se les determinó el pH, la osmolaridad y la tinción de Gram a los medios de cultivo empleados para la prueba de esterilidad.

Resultados: El colirio cumplió 7 de los 23 rubros de etiquetado evaluados. Para las pruebas de pH y osmolaridad se obtuvieron valores promedio de 6,86 y 0 mOsm/L, respectivamente. El ensayo de conductividad exhibió un valor de 81,8 μ S/cm, similar al agua potable (82,4 μ S/cm). En la prueba de esterilidad, se observó crecimiento bacteriano en los medios de cultivo de tioglicolato y caseína-soya. Al realizar la tinción de Gram a ambos medios, se reconoció la presencia de bacilos Gram negativos.

Conclusión: El colirio no cumple con los requisitos establecidos en el RTCA (etiquetado) y la USP 38 (osmolaridad y esterilidad). Por tal razón, no debe ser comercializado, ni aplicado en seres humanos.

Palabras clave: colirio, control de calidad, macrobiótica. Fuente: CeCS, BIREME.

Recibido: 14 junio 2017. Aceptado: 17 Septiembre 2017. Publicado: 12 Octubre 2017.

QUALITY CONTROL OF AN OPHTHALMIC SOLUTION COMMERCIALIZED IN COSTA RICA MACROBIOTICS THAT CLAIM TO CONTAIN NATURAL RAW MATERIALS.

Abstract: Aim: The Central American Technical Regulation (RTCA, for its Spanish acronym) 11.03.64:11 (Pharmaceutical Products. Natural Medicinal Products for Human Use. Sanitary Registry) specifies that ophthalmic solutions can not be registered as natural products. To determine the compliance with quality requirements according to the United States Pharmacopeia (USP) 38 and the RTCA 11.04.41:06 of an ophthalmic solution commercialized in Costa Rican macrobiotics that claim to contain natural raw materials.

Methods: The eye drops labeling requirements were evaluated according to the RTCA 11.04.41:06. On the same hand, the assays described in the USP 38 for determination of pH, osmolarity and sterility were performed. In addition, a conductivity test for the ophthalmic solution contained in each of the flasks to which the pH and osmolarity were determined, and Gram stain to the culture media used for the sterility test were carried out.

Results: The ophthalmic solution fulfilled 7 out of the 23 items of labeling evaluated. For pH and osmolarity tests, mean values of 6,86 and 0 mOsm/L were obtained, respectively. The conductivity test exhibited a value of 81,8 $\mu\text{S}/\text{cm}$, similar to drinking water (82,4 $\mu\text{S}/\text{cm}$). In the sterility test, bacterial growth was observed in the thioglycollate and soybean casein mediums. When performing the Gram staining to both mediums, the presence of Gram negative bacteria was recognized.

Conclusion: The ophthalmic solution does not meet the requirements of the RTCA (labelling) and the USP 38 (osmolarity and sterility). Hence, it should not be commercialized, nor applied in humans.

Key words: ophthalmic solutions, quality control, macrobiotic. Source: CeCS, BIREME.

INTRODUCCION

Durante mucho tiempo las plantas medicinales fueron el principal e incluso el único recurso del médico [1]. Según el Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 11.03.64:11 (Productos Farmacéuticos. Productos Naturales Medicinales para Uso Humano. Registro Sanitario), un producto medicinal natural es aquel procesado, industrializado y etiquetado, que contiene en su formulación ingredientes obtenidos de las plantas, animales, minerales o mezclas de estos [2].

El creciente rechazo por las medicinas convencionales, en conjunto con el deseo de un estilo de vida natural, han resultado en el aumento de la utilización de la medicina natural, la cual ha crecido muy rápido en la última década. De hecho,

está siendo cada vez más utilizada por el público en general para reemplazar o complementar la medicina convencional [3].

No obstante, el RTCA aclara que las directrices de registro sanitario establecidas en el documento no incluyen todas las formulaciones farmacéuticas. Un ejemplo son las que se aplican por vía oftálmica [2], entre ellos, los colirios. Estos son elaborados para ser instilados en el ojo. Debido a su sitio de aplicación, deben cumplir con especificaciones estrictas de esterilidad, disposición incluida a partir de 1955 en la USP XV [4].

Por lo anterior, los colirios deben venderse únicamente en los establecimientos autorizados para tal propósito, es decir farmacias, como lo



establece la Ley General de Salud [5], sin importar el origen de sus componentes. Sin embargo, existe una problemática con respecto a dicha situación, ya que los productos oftálmicos elaborados a partir de productos naturales son vendidos de forma libre en las macrobióticas de Costa Rica. La población que los compra en estos negocios no recibe información por parte de los farmacéuticos sobre estos productos en cuanto a riesgos, beneficios y administración segura. Adicionalmente, tampoco cuentan con insertos o información en sus empaques primarios o secundarios para que las personas puedan leer al respecto sobre lo que están comprando y consumiendo [6].

Por esta razón, el objetivo del presente trabajo fue determinar el cumplimiento de los requisitos de calidad según la USP 38 y el RTCA 11.04.41:06 de un colirio comercializado en las macrobióticas del mercado costarricense que declara contener materias primas naturales.

MÉTODOS Y MATERIALES

Muestreo y condiciones de almacenamiento del colirio

Se obtuvieron 6 frascos de la misma marca de un colirio que declara contener materias primas naturales en dos macrobióticas en el área metropolitana de Costa Rica. Los frascos fueron identificados de 1 a 6. Además, se compró un colirio comercializado en las farmacias de comunidad de Costa Rica, cuyas fechas de fabricación y de vencimiento son noviembre de 2015 y octubre de 2017, respectivamente, en una farmacia del área metropolitana. Los mismos fueron almacenados a temperatura ambiente, como se establece en ambos productos.

Evaluación de los requisitos de etiquetado de los productos farmacéuticos

Se evaluaron los requisitos de etiquetados exigidos por el RTCA 11.04.41:06 (Productos Farmacéuticos. Productos Naturales Medicinales para uso Humano. Requisitos de Etiquetado), el cual es el oficial de Costa Rica desde el año 2011. En él, se establece la obligatoriedad de la presencia de 23 rubros informativos en los empaques

primario y secundario de los productos farmacéuticos [7]. Dichos rubros se indican en la tabla n.º 1 junto con su cumplimiento por parte del colirio que declara contener materias primas naturales.

Determinación de pH

La prueba fue realizada de acuerdo con el capítulo general <791> de la USP 38 [8]. Para ello, se utilizó un medidor del potencial de hidrógeno marca Oakton, modelo pH 2700, previamente calibrado. Se obtuvo el valor de pH para cada uno de los materiales de prueba, posterior a la estabilización de la lectura brindada por el equipo. La prueba se realizó por triplicado para tres frascos del colirio que declara contener materias primas naturales (enumerados de 1 a 3) y un colirio comercializado en las farmacias de comunidad de Costa Rica (control positivo para evaluar el adecuado funcionamiento del equipo). Entre un material de prueba y otro, se repitió el lavado y el secado del electrodo. Se determinó el promedio obtenido para los tres productos analizados del colirio que declara contener materias primas naturales. Para el colirio comercializado en las farmacias de comunidad de Costa Rica, el pH era conforme si se encontraba entre 5,8 y 6,5. Por otro lado, se empleó la información presente en la literatura científica como criterio de aceptación del colirio que declara contener materias primas naturales, debido a que no existía una monografía oficial para el mismo.

Determinación de osmolaridad

Se desarrolló según el capítulo general <785> de la USP 38 [8]. Se fijó el valor cero del osmómetro Advanced Instruments, Inc. modelo 3320 con agua destilada. Para realizar la medición, se tomaron 10 µL empleando una punta para muestra Advanced Instruments, Inc. y el medidor Ease-Eject® Sampler de esta misma empresa. Se introdujo el volumen en la cámara del osmómetro. Se obtuvo el valor correspondiente a la osmolaridad y a continuación, se limpió la cámara con un limpiador de cámara Advanced Instruments. Se repitió el procedimiento descrito anteriormente para la

toma de muestra, la medición de la osmolaridad con cada solución de prueba y la limpieza de la cámara. La prueba se efectuó por triplicado a tres frascos del colirio que declara contener materias primas naturales (enumerados de 1 a 3) y a un colirio comercializado en las farmacias de comunidad de Costa Rica (control positivo para evaluar el adecuado funcionamiento del equipo). Se calculó el promedio obtenido de los tres productos analizados del colirio que declara contener materias primas naturales. Como criterio de aceptación, se utilizó la información presente en la literatura científica, pues no existe un valor farmacopeico oficial para ambos colirios.

Prueba de conductividad

Para complementar la información anterior, se determinó la conductividad tanto del colirio que declara contener materias primas naturales como la del colirio comercializado en las farmacias de comunidad de Costa Rica, empleando el conductímetro Traceable® de Fisher Scientific, calibrado previamente. Para ello, se enjuagó el electrodo del equipo con agua destilada y se secó con una toalla de papel. A continuación, se introdujo dentro del *beaker* con cada uno de los materiales de prueba y se leyó el valor de conductividad, posterior a la estabilización de la lectura brindada por el equipo. La prueba se ejecutó para agua purificada, agua potable, una mezcla de tres frascos del colirio que declara contener materias primas naturales (enumerados de 1 a 3), empleando 10 mL de cada frasco y un colirio comercializado en las farmacias de comunidad de Costa Rica. Entre un material de prueba y otro, se repitió el lavado y el secado del electrodo.

Prueba de esterilidad

Para este ensayo se empleó el método de filtración por membrana, especificado en el capítulo <71> de la USP 38 [8]. Para la preparación de la muestra, se utilizó el contenido total del envase, el cual se filtró, previa esterilización del filtro y del aparato de filtración. En seguida, se cortó asépticamente la membrana en dos partes iguales y se transfirió la mitad de la misma a cada uno de los medios

(medio líquido de tioglicolato BBL® número de catálogo 211260 para bacterias y medio digerido de caseína-soya Difco® número de catálogo 236950 para hongos filamentosos y levaduras). Se realizó un control positivo (*Escherichia coli* ATCC 10536 para medio líquido de tioglicolato y *Candida albicans* ATCC 10231 para medio digerido de caseína-soya) y un control negativo para cada medio empleado (medio de cultivo sin muestra). El ensayo se realizó para tres productos del colirio que declara contener materias primas naturales (enumerados de 4 a 6). La prueba se consideró conforme en ausencia de crecimiento microbiano en ambos medios.

Tinción de Gram

Se llevó a cabo a partir de lo establecido en el capítulo general <1113> de la USP 38 [8], empleando reactivos bioMérieux® número de catálogo 55542. Para ello, se hizo un frotis fijado con calor de cada medio de cultivo empleado en el ensayo de esterilidad, al finalizar el período de incubación. Se cubrió con violeta de genciana y se dejó reposar durante un minuto. Posteriormente, se lavó con agua y se escurrió. A continuación, se cubrió la lámina con una solución lugol y se dejó en reposo durante dos minutos. Luego, se lavó con agua y se escurrió, para aplicar una solución de decolorante (alcohol-acetona) por diez segundos y lavar con agua. Por último, se agregó safranina y se dejó reposar durante un minuto. Después de que se lavó, se examinó la placa bajo el microscopio Olympus CH30® a 100x. Se realizó un control positivo (solución mixta con *Escherichia coli* ATCC 10536 y *Staphylococcus aureus* ATCC 9144 a una turbidez de 0,5 McFarland).

Manejo estadístico de los resultados

Para la prueba de conductividad, se realizó la prueba HSD de Tukey-Kramer para comparaciones de promedios, para determinar la diferencia o similitud entre los valores obtenidos.

RESULTADOS

En relación con la evaluación de los requisitos de etiquetado para los empaques primarios y

Tabla n.º 1. Cumplimiento de los requisitos de etiquetado de los empaques primario y secundarios presentes en el colirio comercializado en las macrobióticas de Costa Rica que declara contener materias primas naturales.

Empaque	Información requerida en el etiquetado del colirio que declara contener materias primas naturales	Cumplimiento	
		Sí	No
Primario	Nombre del producto	X	
	Número de lote		X
	Fecha de vencimiento	X	
	Nombre o logotipo del laboratorio fabricante	X	
Secundario	Nombre del producto	X	
	Forma farmacéutica		X
	Indicaciones		X
	Modo de empleo		X
	Composición cuali-cuantitativa de ingredientes activos		X
	Número de inscripción o registro		X
	Nombre del laboratorio fabricante y país de origen	X	
	Volumen neto del producto terminado en el envase declarado en el Sistema Internacional	X	
	Número de lote		X
	Condiciones de almacenamiento	X	
	Fecha de vencimiento		X
	Contraindicaciones y advertencias		X
	Interacciones		X
	Efectos adversos		X
	Leyendas generales		X
	Leyendas especiales		X
	Posología		X
Vía de administración		X	
Uso durante el embarazo, en el período de lactancia, en ancianos y niños menores de dos años		X	

secundarios, el colirio que declara contener materias primas naturales cumplió únicamente 7 de los 23 rubros evaluados (tabla n.º 1).

En cuanto al empaque primario, el requisito que no cumplió fue el número del lote del producto. Esto fue una limitante en el resto de los ensayos, pues al no encontrarse esta información era imposible determinar si las muestras evaluadas correspondían o no a un mismo lote. Asimismo, la información contenida en el empaque secundario se limitaba al nombre del producto, el laboratorio fabricante, el volumen del mismo y sus condiciones de almacenamientos. En este empaque no se encontró la composición cuantitativa de los distintos componentes de la formulación y no se

mencionó la presencia de un preservante en la misma.

Además, aspectos importantes para el paciente como la forma farmacéutica, el modo de empleo, las indicaciones, la posología, las contraindicaciones y advertencias, las interacciones y los efectos adversos no se presentaron.

En cuanto a la determinación del pH, en la tabla n.º 2 se muestran los valores obtenidos para ambos colirios. El valor promedio para el que declara contener materias primas naturales fue 6,86, mientras que para el colirio comercializado en las farmacias de comunidad de Costa Rica fue 6,34.

Tabla n.º 2. Determinación del pH para el colirio que declara contener materias primas naturales y para el colirio comercializado en las farmacias de comunidad de Costa Rica.

Sustancia	Número de frasco	Valor promedio de pH obtenido	Valor promedio para todas las muestras
Colirio que declara contener materias primas naturales	1	6,59	6,86
	2	6,95	
	3	7,04	
Colirio comercializado en las farmacias de comunidad de Costa Rica	1	6,34	

Por otra parte, para la determinación de la osmolaridad, se determinó un valor promedio de 0 para los tres productos del colirio que declara contener materias primas naturales (tabla n.º 3).

Además, se determinó la osmolaridad del colirio comercializado en las farmacias de comunidad de Costa Rica. El valor encontrado fue 278 mOsm/L.



Tabla n.º 3. Determinación de la osmolaridad para el colirio que declara contener materias primas naturales y para el colirio comercializado en las farmacias de comunidad de Costa Rica.

Sustancia	Número de frasco	Valor promedio de osmolaridad obtenida (mOsm/L)	Valor promedio para todas las muestras
Colirio que declara contener materias primas naturales	1	0	0
	2	0	
	3	0	
Colirio comercializado en las farmacias de comunidad de Costa Rica	1	278	

Para complementar la información de estos dos últimos ensayos, se determinó la conductividad del colirio que declara contener materias primas naturales y del colirio comercializado en las farmacias de comunidad de Costa Rica, y se comparó con respecto a los valores obtenidos para el agua purificada y el agua potable (tabla n.º 4). A continuación, se aplicó la prueba HSD de Tukey-Kramer para comparaciones de promedios. Mediante ella, se obtuvo que existe una diferencia significativa entre la media de la conductividad del producto en estudio con respecto a la media de la conductividad del agua purificada y del colirio comercializado en las farmacias de comunidad de Costa Rica. Por otro lado, no se observó una diferencia significativa entre el valor medio de la conductividad del colirio que declara contener materias primas naturales y el agua potable.

Para la prueba de esterilidad, después de dos días de incubación, en los tres productos analizados del colirio que declara contener materias primas naturales hubo presencia de crecimiento bacteriano en ambos medios de cultivo, como se aprecia en la tabla n.º 5, no así en el control negativo. Los mismos se dejaron hasta el día siete posterior a su inoculación, pero no se observó la presencia de hongos filamentosos, ni levaduras. Al realizar la tinción de Gram a los distintos medios de cultivo, se observó la presencia de bacilos Gram negativos.



Tabla n.º 4. Determinación de la conductividad para el agua purificada, el agua potable, el colirio que declara contener materias primas naturales y el colirio comercializado en las farmacias de comunidad de Costa Rica.

Sustancia	Valor promedio de conductividad ($\mu\text{S}/\text{cm}$)
Agua purificada	2,7
Agua potable	82,4
Colirio que declara contener materias primas naturales	81,8
Colirio comercializado en las farmacias de comunidad de Costa Rica	4,6

Tabla n.º 5. Determinación de la esterilidad del colirio que declara contener materias primas naturales.

Número de frasco	Crecimiento en medio líquido de tioglicolato	Crecimiento en caldo digerido de caseína-soya	Tinción de Gram
4	Positivo	Positivo	Presencia de bacilos Gram negativos
5	Positivo	Positivo	Presencia de bacilos Gram negativos
6	Positivo	Positivo	Presencia de bacilos Gram negativos

DISCUSIÓN

Durante el desarrollo de esta investigación se analizaron varios aspectos del control de calidad de un colirio que declara contener materias primas naturales. Lo primero que se revisó fueron los requisitos del etiquetado de los empaques primario y secundario de dicho colirio. Al hacer la respectiva revisión, fue posible constatar que el producto carece de información importante para

asegurar su eficacia y la seguridad del paciente. Es necesario tener claro que el etiquetado en los empaques puede ser la única fuente de instrucciones de cómo debe ser administrado un medicamento [9]. Por ejemplo, en el etiquetado no se indica la presencia de un agente preservante en la formulación evaluada. Esto resulta preocupante, dado que estas sustancias son necesarias para

mantener la esterilidad en las formulaciones multidosis [10], y así, evitar el crecimiento de microorganismos patógenos durante un determinado tiempo.

Asimismo, la ausencia de otros requisitos de etiquetado como lo son el modo de empleo, las indicaciones para las cuáles puede emplearse el medicamento, la posología dependiendo de la indicación para la cual se va a utilizar, las contraindicaciones, las indicaciones y los efectos adversos pueden poner en peligro al paciente. Un reporte del 2006 por parte del Instituto de Medicina concluyó que problemas con el etiquetado y el empaque fueron la causa de un 33% de todos los errores de medicación y un 30% de las muertes ocasionadas por estos errores [11]. Además, el emplear un número de registro sanitario donde indica que se trata de un alimento hace que este producto se comercialice de forma ilegal en el país y por tanto, se debe notificar al Ministerio de Salud, para que tome las medidas pertinentes en este caso.

En lo que corresponde al pH, normalmente las gotas oftálmicas exhiben un valor de pH entre 3,5 y 11,5 [12]. También, poseen cierta capacidad reguladora. Por ende, a la hora de aplicar una solución oftálmica se va a estimular la secreción lagrimal y la neutralización de cualquier exceso de protones o hidroxilos. Las soluciones oftálmicas preferiblemente deben tener características cercanas al de la película lagrimal incluyendo pH, para así lograr una amortiguación adecuada y que sean estables [4] [13]. El valor promedio de pH obtenido (6,86) se encontró muy cercano al pH fisiológico del ojo y conforme a lo establecido en la literatura para esta forma farmacéutica. De la misma manera, se evaluó un colirio vendido en las farmacias de Costa Rica, cuya indicación es similar a la del colirio que declara contener materias primas comprado en las macrobióticas. Con este se obtuvo un valor de pH dentro del rango permitido para dicho producto (6,34). La relevancia de este parámetro se debe a que, si el producto se encuentra fuera del mismo, el paciente puede experimentar una sensación de malestar, y a su vez

derivar en la irritación del ojo, así como la disminución de la biodisponibilidad de la droga como consecuencia de un incremento en el lagrimeo [14].

Por otro lado, en la determinación de la osmolaridad, el colirio que declara contener materias primas naturales no cumplió con la especificación de calidad solicitada para este parámetro. El valor medio de la osmolaridad de las lágrimas es 289 ± 21 mOsm/L [15]. No obstante, al realizar la evaluación de la osmolaridad en este, se obtuvieron valores iguales a 0 para los tres productos analizados. Por esta razón, dicho colirio es un producto hipoosmolar. Además, para asegurar la obtención de resultados fiables, se evaluó la osmolaridad del colirio comercializado en las farmacias de comunidad de Costa Rica. Para este otro colirio, el valor obtenido sí se encontró dentro del rango indicado anteriormente.

Es necesario aclarar que en ocasiones las gotas oculares no son isoosmolares con respecto a las lágrimas. Ejemplos de esto son las preparaciones antiinfecciosas para el tratamiento de la queratitis, las cuales presentan osmolaridades superiores a la osmolaridad fisiológica de las lágrimas, pero no ocasionan efectos adversos significativos [16]. Sin embargo, en el caso de la hipoosmolaridad sí se debe tener un cuidado importante. En modelos de conejo se ha visto que la aplicación de una solución hipoosmolar en un ojo sano genera cambios en la forma de las células epiteliales y la disminución del número de microvellosidades [15]. Dado que con los resultados obtenidos, los valores están lejos de los parámetros fisiológicos de la osmolalidad ocular, el colirio de interés no es apto para ser aplicado en el ojo. De hecho, pueden causar lesiones en este órgano por la lisis de células oculares.

Como complemento a estos dos últimos ensayos, se efectuó la determinación de la conductividad de tanto del colirio comercializado en las farmacias de comunidad de Costa Rica como del colirio que declara contener materias primas naturales. En el caso del primero, el valor obtenido fue similar al

del agua purificada, cuyos valores habituales de acuerdo a la USP se hallan entre 1 y 5 $\mu\text{S}/\text{cm}$ [17]. Esto es lo que se espera, dado que la conductividad del agua empleada en este tipo de formulaciones debe ser baja, producto de una mínima cantidad de iones como calcio, magnesio, sodio, hierro, cloruro y sulfato [17]. Lo inusual sucedió con el otro colirio, pues su valor fue más bien cercano al del agua potable. Esto muestra que inclusive el agua empleada para la elaboración del mismo no cumple con los requerimientos farmacopeicos, no solo para este producto, sino para todas las formas farmacéuticas en general.

Finalmente, la prueba de esterilidad mostró que el colirio que declara contener materias primas naturales estaba contaminado con bacterias, incumpliendo con las especificaciones para esta prueba establecidas en la USP 38. Esta característica es de importancia, ya que la administración tópica de fármacos a nivel ocular es riesgosa, debido a la disposición anatómica de los tejidos superficiales y a la permeabilidad de la córnea [4]. La contaminación del producto puede ocasionar serias infecciones oculares, especialmente cuando las defensas de la superficie ocular están comprometidas por el uso de productos en paralelo (por ejemplo esteroides) [18]. Se han reportado casos de soluciones oftálmicas que han provocado úlceras corneales e inclusive la pérdida de la visión [4]. Además, su aplicación puede ocasionar serias consecuencias en pacientes que tengan enfermedades en la superficie ocular o después de haber sido sometidos a cirugías intraoculares cuando las heridas no han sanado [19]. Por eso, desde 1953, la FDA estableció que si una solución oftálmica no es estéril, esto es considerado como una adulteración [4].

Con la tinción de Gram, se observó la presencia de bacterias Gram negativo, específicamente bacilos. Este tipo de bacterias suelen encontrarse regularmente en los sistemas de agua [19] y es capaz de proliferar en este ambiente [20]. Dichos antecedentes pueden explicar su presencia en el colirio.

CONCLUSIONES

Al analizar el colirio, que declara contener materias primas naturales, mediante pruebas rutinarias para el control de calidad de este tipo de forma farmacéutica se determinó que no cumple con los requisitos establecidos en el RTCA en cuanto a etiquetado, y en la USP 38, específicamente osmolaridad y esterilidad. Por tal razón, este producto oftálmico no debe ser comercializado, ni aplicado en seres humanos.

AGRADECIMIENTOS

Al laboratorio de Fisicoquímica Farmacéutica, y al Laboratorio de Análisis y Asesoría Farmacéutica (LAYAFA), por permitir el uso de distintos equipos y materiales para llevar a cabo esta investigación.

REFERENCIAS

1. Quesada Hernández A. Las Plantas Medicinales. Revista Biocenosis. 2008; 21(1-2): 20-23.
2. Comités Técnicos de Reglamentación Técnica. Reglamento Técnico Centroamericano 11.03.64.11 (Productos Farmacéuticos. Productos Naturales Medicinales para Uso Humano. Registro Sanitario). Comités Técnicos de Reglamentación Técnica; 2013. pp. 6.
3. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal medicines. 3 ed. Londres. Pharmaceutical Press; 2007. pp. 3.
4. Hecht G. Preparados oftálmicos. En: Gennaro AR dir. Remington: Farmacia. Tomo 1. 20 ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2003. pp. 953-969.
5. Asamblea Legislativa. Ley General de Salud N° 5395. Asamblea Legislativa; 1973.
6. Shrank WH, Avorn J. Educating Patients About Their Medications: The Potential and Limitations Written Drug Information. Health Aff. 2007. 26(3): 731-740.
7. Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana. Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.04.41:06 (Productos Farmacéuticos. Productos Naturales Medicinales para uso Humano. Requisitos de Etiquetado). Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana; 2011. pp. 4-6.
8. Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos. United States Pharmacopoeia 38 and National Formulary 33. Volumen 1. Convención de la Farmacopea de los



Estados Unidos; 2015. pp. 136-143, 579-582, 595-599, 1288-1293, 5947.

9. Veronin M. Packaging and Labeling of Pharmaceutical Products Obtained from the Internet. *J Med Internet Res.* 2011. 12(1): e22.
10. Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: The good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res.* 2010; 29: 312-334.
11. Seidl P. The role of labels in patient safety. *Pharmaceutical Commerce.* 2014. 22-23.
12. Vivekanandan K, Prakash, J., Muthusamy, K, Sigh GN. Quality Standards and Current Status of Ophthalmic Formulations in Indian Pharmacopoeia and National Formulary of India. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science.* 2014. 48(3): 386-392.
13. Nijm LM, Garcia-Ferrer FJ, Schwab IR, Augsburgers JJ, Corrêa ZM. Conjunctiva & Tears. En: Riordan-Eva P, Cunningham Jr. ET dir. *Vaughan & Asbury's General Ophthalmology.* 18 ed. Estados Unidos: McGraw Hill; 2011. p. 83-119.
14. Przemysław B, Bożena K, Maciej G, Janusz P. Ophthalmic Drug Dosage Forms: Characterisation and Research Methods. *The Scientific World Journal.* 2014. 2014: 1-14.
15. Dutescu RM, Panfil C, Schrage N. Osmolarity of Prevalent Eye Drops, Side Effects and Therapeutic Approaches. *Cornea.* 2015. 34(5): 560-566.
16. Dupuis A, Tournier N, Le Moal, G, Venisse N. Preparation and Stability of Voriconazole Eye Drop Solution. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009. 53(2): 798-799.
17. Shnayder L. Water for Pharmaceuticals. En: Swarbrick J dir. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology.* Volumen 6. 3 ed. Nueva York: Informa Healthcare USA, Inc; 2007. p. 4039-4048.
18. Rahman MQ, Tejwani D, Wilson JA, Butcher I, Ramaesh K. Microbial contamination of preservative free eye drops in multiple application containers. *Br J Ophthalmol.* 2006: 139-141.
19. Penna VTC, Martins SAM, Mazzola PG. Identification of bacteria in drinking water and purified water during monitoring of a typical water purification system. *BioMed Central Public Health.* 2002. 2(13).
20. Martino TK, Hernández, JM, Bedarraín, T, Melo, L. Identification of Bacteria in Water for Pharmaceutical Use. *Rev Latinoam de Microbiol.* 1998. 40: 142-150.

CORRESPONDENCIA

Juan José Mora Román

Correo: juanjose.moraroman@ucr.ac.cr

