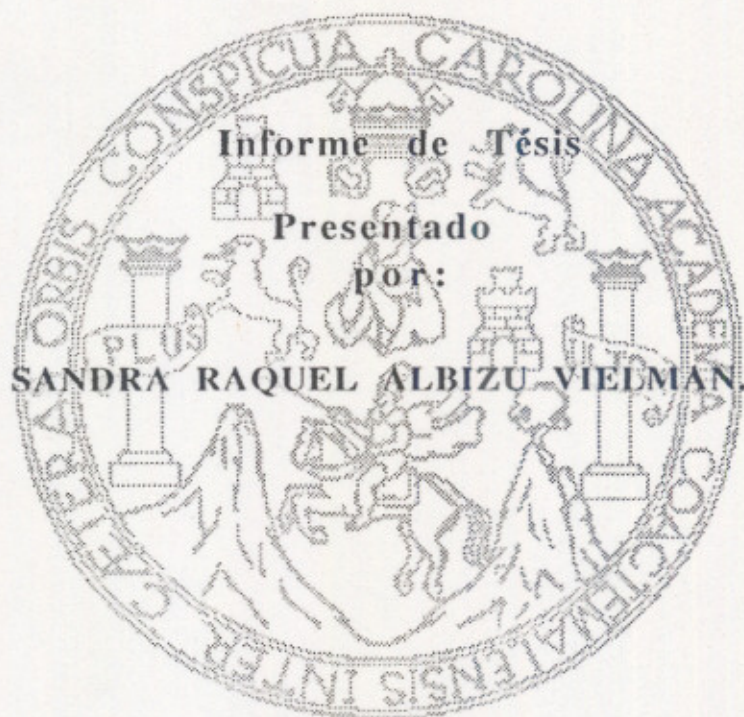


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA.

**EVALUACION DE LA CALIDAD FISICA Y QUIMICA DE LAS
FORMAS FARMACEUTICAS DE USO PARENTERAL QUE SE
MANUFACTURAN EN UN HOSPITAL DE LA CIUDAD DE
GUATEMALA.**



Para optar el título de
Químico Farmacéutico

Guatemala, julio 1994.

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

DL
06
†(673)QF

**JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA**

Decano:	Lic. Jorge Rodolfo Pérez Folgar
Secretaria:	Licda. Eleonora Gaitán Izaguirre
Vocal I:	Lic. Miguel Angel Herrera Gálvez
Vocal II:	Lic. Gerardo Leonel Arroyo Catalán
Vocal III:	Lic. Miguel Orlando Garza Sagastume
Vocal IV:	Br. Jorge Luis Galindo Arévalo
Vocal V:	Br. Edgar Antonio García del Pozo.

ACTO QUE DEDICO

A DIOS

ORIGEN DE LA SABIDURIA Y LUZ DE
MI VIDA.

A MIS PADRES

Guillermo Bernardo Albizú Mérida.
Josefina Vielman de Albizú.

Que mi triunfo sea una mínima
recompensa a sus esfuerzos.

A MI ESPOSO

Jesús Lázaro Morales Zarco.

Con amor.

A MIS HERMANOS

Ana Judith, José Guillermo y
Laura Marina.

Con cariño.

A MI ABUELITA

Alicia Mérida.

Con mucho cariño.

A MI FAMILIA Y AMIGOS

Con todo el respeto que se merecen.

AGRADECIMIENTO

A la Universidad de San Carlos De Guatemala, especialmente a la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia que me albergó durante el transcurso de mi carrera.

A Licenciado Elfego Rolando López por su colaboración y guía en la realización de éste trabajo.

INDICE

	PAGINA
1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCION	2
3. ANTECEDENTES	3
4. JUSTIFICACIONES	5
5. OBJETIVOS	6
6. HIPOTESIS	7
7. MATERIALES Y METODOS	8
8. RESULTADOS	25
9. DISCUSION DE RESULTADOS	32
10. CONCLUSIONES	37
11. RECOMENDACIONES	38
12. REFERENCIAS	39
13. ANEXOS	40

1. RESUMEN

En el presente trabajo de investigación se evaluó la calidad fisicoquímica de las soluciones parenterales que se manufacturan en un hospital de la ciudad de Guatemala. Todo parenteral debe cumplir con ciertas especificaciones y requerimientos tanto fisicoquímicos como microbiológicos que se establecen en las Farmacopeas; entre otras especificaciones están: pH, identificación y cuantificación de principios activos, isotonía, esterilidad, partículas extrañas etc y el cumplimiento de éstas especificaciones asegurará la calidad de estos productos.

Para realizar este estudio se utilizaron productos elaborados en un hospital de la ciudad de Guatemala, para ello se escogieron al azar soluciones parenterales de gran volumen en un total de 65 muestras que incluyeron: solución salina, mixto, solución de ringer, dextrosa y agua estéril para inyección.

Los resultados indican que el 100% de las soluciones cumple el ensayo de identificación de principios activos, en el ensayo para pH el 80% de las soluciones se encuentran dentro del rango aceptable. Para la cuantificación de principios activos el 55.56% no cumple con el ensayo, en isotonía, el 80% no cumple, en la prueba de esterilidad el 60% no cumple y en partículas extrañas el 100% si cumple.

Esto indica que las soluciones analizadas no cumplen a cabalidad todos los requerimientos son consideradas muestras que no se ajustan a las normas de calidad de la USP XXI.

2. INTRODUCCION

Todo producto destinado al bienestar de la salud requiere de Control de Calidad para garantizar la seguridad, y eficacia al usuario. La importancia de este control radica en hacer posible la fabricación de medicamentos que cumplan con los requisitos de identidad, pureza, eficacia y seguridad.

Estas condiciones deben prevalecer en todas las formas farmacéuticas que se elaboran en la medicina moderna y en especial en preparaciones parenterales en las que se requiere de un estricto control sobre su esterilidad ya que su administración es debajo o a través de una o más capas de piel o mucosa. Estos preparados se introducen al organismo superando todas sus defensas, por lo que es preciso un control estricto sobre su esterilidad, inocuidad y tolerancia por parte de los tejidos. Es la forma farmacéutica que requiere más cuidado en su preparación porque el organismo es muy sensible a la introducción de elementos extraños, pudiendo reaccionar con graves consecuencias, como reacciones alérgicas al medicamento; infección; pirogenicidad; particulación; tromboflebitis; embolia de aire; sobrecarga de fluidos; filtración y extravasación; vasos puzados; rompimiento de catéteres. (1)

En este estudio se evaluaron características físicas y químicas de Calidad de las formas farmacéuticas parenterales que son manufacturadas en un hospital de la ciudad de Guatemala, ya que éstos productos son elaborados en grandes volúmenes debido a su gran demanda, lo que exige un adecuado Control de Calidad para garantizar el uso seguro de dichos productos.

Para el análisis de los productos parenterales en mención se tomaron muestras de los diferentes lotes producidos durante un mes en un hospital de la ciudad de Guatemala, los que fueron analizados para determinar si cumplan con las especificaciones de Control de Calidad basándose en la Farmacopea de los Estados Unidos. (USP XXI).

3. ANTECEDENTES

3.1 Entre algunos de los estudios de importancia relacionados con el control de calidad de los medicamentos de uso parenteral se encuentran:

3.1.1 Estudio de factibilidad de instalación de sistemas de control de calidad a productos de recetario de farmacias de hospital y oficinales comerciales:

En este estudio se determinó que, a pesar de que las cantidades promedio elaboradas de productos de recetario son bastante pequeñas como para realizar control de calidad a cada una de ellas si es posible hacerlo para ciertos productos cuyas técnicas de control de calidad son sencillas. Sin embargo, en otros preparados principalmente de forma simbólica y algunos líquidos no sería posible realizar el control de calidad en los recetarios del hospital, debido a que las técnicas de valoración requieren equipo sofisticado, por lo que deben referirse a un centro de control de calidad especializado.

Son las soluciones farmacéuticas que con mayor frecuencia y en mayor cantidad se preparan en los recetarios ocupando un primer lugar de solución de Dakin, la solución fisiológica y la solución de gluconato de clorhexidina. (2).

3.1.2 Contribución al estudio de métodos de operación estandar en la producción de formas farmacéuticas estériles:

En este estudio se llegó a determinar que los laboratorios que laboran en Guatemala, tanto nacionales como extranjeros, no cuentan con operaciones debidamente estandarizadas para fabricar formas farmacéuticas estériles. (3).

3.1.3 Estudio de los principales factores responsables de la formación de pirógenos en las soluciones inyectables:

En este estudio se estableció que trabajando en un ambiente exento de polvo, protegiendo la solución del aliento del operador y con agua y material exento de pirógenos, pueden prolongarse el tiempo sin esterilizar la solución inyectable, hasta 8 horas, sin riesgo de que haya formación de pirógenos. (4).

3.1.4 Organización de un laboratorio de producción de medicamentos en la Universidad de San Carlos de Guatemala:

En este estudio se concluyó que el departamento de control de calidad de la planta debe ser del mas alto nivel posible, para asegurar que los medicamentos elaborados satisfagan la imagen que el país espera de los manufacturados por su máxima autoridad técnica y científica en este campo. (5.)

3.1.5 Evaluación de preparación, usos, almacenamientos y forma de aplicación de soluciones antisépticas y/o desinfectantes en el medio hospitalario estatal guatemalteco y de la estabilidad de soluciones de gluconato de clorhexidina cetrimida del hospital Roosevelt:

La estabilidad de las soluciones antisépticas y/o desinfectantes puede disminuir si no se toman medidas de precaución tanto en el manejo de las mismas, como en el momento de aplicar la asépsia o desinfección.

Es importante mantener la estabilidad de las soluciones durante el tiempo que la casa fabricante indique, porque de ésta forma se mantiene la concentración que es uno de los factores principales que influye en la desinfección efectiva, ya que si la concentración disminuye, el poder bactericida también disminuye. (6).

4. JUSTIFICACION

De acuerdo a observaciones llevadas a cabo en el área de producción de formas farmacéuticas parenterales de un hospital de la ciudad de Guatemala, se sabe que no cuenta con el equipo necesario para realizar algunas pruebas de control de calidad físico-químico, esto es debido a que algunas técnicas de ensayo o valoración requieren de equipo sofisticado o reactivos con un costo elevado para su adquisición; lo cual no está al alcance de la institución hospitalaria. Razón por la cual rutinariamente no es posible que se realicen todos los ensayos de calidad que especifica la legislación oficial guatemalteca a los preparados parenterales =fabricados en éste hospital.

Por ello mediante éste estudio se pretendió completar dichos ensayos de control de calidad físico-químicos que permitan asegurar las condiciones necesarias de éstos productos para mayor garantía en su eficacia y seguridad terapéutica.

5. OBJETIVOS

5.1 Generales:

- Evaluar la Calidad Físico Química de productos farmacéuticos de uso parenteral manufacturados en un hospital de la ciudad de Guatemala.
- Contribuir mediante éste estudio a la instauración de normas que permitan efectuar un control de calidad físico y químico en instituciones hospitalarias.

5.2 Específicos:

- Establecer si la producción de soluciones parenterales que manufactura un Hospital de la ciudad de Guatemala cumple con los requerimientos de calidad física y químico de acuerdo a la Farmacopea de los Estados Unidos USP XXI.
- Elaborar un diagnóstico de la calidad fisicoquímica de la producción de soluciones parenterales que se manufactura en un hospital de la ciudad de Guatemala.

6. HIPOTESIS

Las formas farmacéuticas parenterales que se manufacturan en un hospital de la ciudad de Guatemala cumplen con los requerimientos de Calidad Fisicoquímico según la Farmacopea de los Estados Unidos USP XXI.

7. MATERIALES Y METODOS

7.1 UNIVERSO DE TRABAJO:

Estuvo constituido por 1 lote de cada uno de los 5 productos paranterales a estudiar fabricados en un hospital de Guatemala; de donde se tomaron al azar 13 muestras de cada lote durante 1 mes de producción, efectuándose el análisis físico-químico en duplicado.

7.2 MEDIOS:

7.2.1 RECURSOS HUMANOS:

Autora del trabajos: Br. Sandra Raquel Albizú Vielman

Asesor: Lic Elfego Rolando López

7.2.2 Recursos materiales:

7.2.2.1 Equipo y material de laboratorio

EQUIPO

- Agitador eléctrico
- Balanza analítica
- Estufa
- Potenciómetro
- Espectrofotómetro
- Soportes
- Campana de flujo laminar
- Fotómetro de llama

MATERIAL

- Buretas
- Vasos de precipitar
- Balones aforados
- Baño de maria
- Matraces
- Embudos

- Pinzas
- Pipetas volumétricas
- Termómetro
- Tubos de ensayo
- Agitadores

7.2.2.2 Reactivos:

- Acetato de Cobalto Uranil TS
- Acido Acético 1N
- Acido Acético 6N
- Acido Clorhídrico
- Acido Clorhídrico 3N
- Acido Nítrico
- Acido Sulfídrico TS
- Acido Sulfúrico 2N
- Acido Sulfúrico VS
- Alcohol
- Azul de Hidroxi-Naftol
- Agente de Mojado no iónico (1 en 500)
- Bitartrato de Sodio TS
- Cloruro de Bario TS
- Cloruro de Potasio Saturado
- Cloruro de Sodio
- Dicloro Fluoresceina TS
- Dioxico de Manganeso
- EDTA 0.005 M VS
- Hidróxido de Calcio TS
- Hidróxido de Amonio 6N
- Hidróxido de Amonio diluido
- Hidróxido de Sodio 1N
- Hidróxido de Sodio 0.1 N VS
- Naranja de Metilo TS
- Nitrato de Plata 0.1 N VS
- Nitrato de Plata TS
- Oxalato de Amonio TS
- Permanganato de Potasio
- Rojo de Metilo TS
- Yoduro de Potasio
- Mercurio Alcalino TS
- Tartrato Cuprico Alcalino TS
- Agar Tioglicolato
- Agar Caseina Soya

7.3

PROCEDIMIENTO

El análisis de calidad fisicoquímico de las muestras seleccionadas para el desarrollo de este trabajo se realizaron mediante los siguientes procedimientos, a cada muestra en estudio se le efectuó su ensayo individual y cada ensayo fue aceptado o rechazado según los límites que se establecen para cada uno de ellos.

7.3.1 CLORURO DE SODIO EN INYECCION

SOLUCION SALINA

IDENTIFICACION: Responde a los test de Cloruro y Sodio. (ver página No. 18)

pH: entre 4.5 y 7.0 determinado potenciométricamente.

TEST DE PARTICULAS: Reune los requerimientos para soluciones inyectables de pequeño volúmen.

HIERRO: Diluir 5 ml de inyección con agua a 45 ml, añadir 2 ml de HCl. El límite es de 2 ppm.

METALES PESADOS: Evaporar 67 ml de solución inyectable a volúmen de cerca de 20 ml, añadir 2 ml de ácido acético 1 N luego diluir con agua a 25 ml.

El límite es 0.3 ppm.

ENSAYO: Pipetear un volúmen de solución equivalente a cerca de 90 mg de cloruro de sodio, dentro de una cápsula de porcelana y añadir 140 ml de agua y 1 ml de diclorofluoroceina Ts. Mezclar y titular con nitrato de plata 0.1 N VS hasta que el cloruro de plata flocule y la mezcla adquiera un color rosado pálido. Cada ml de nitrato de plata 0.1 N equivale a 5.844 mg NaCl. (7)

TEST DE ESTERILIDAD (Ver página No. 21)

TEST DE ISOTONIA: (ver página No.20)

TEST DE PARTICULAS EXTRAÑAS (Ver página No.23)

7.3.2. INYECCION DE CLORURO DE SODIO Y DEXTROSA

MIXTO

IDENTIFICACION: Este responde al test de identificación de dextrosa, al test de sodio y al test de cloruro. (ver página 18).

pH: Entre 3.5 y 6.5 determinado en una porción diluida con agua, si es necesario, a una concentración no mayor del 5% de dextrosa.

5-HIDROXIMETILFURFURAL Y SUSTANCIAS PARECIDAS: Diluir una cantidad adecuadamente medida de volumen de inyección equivalente a 1 mg de $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$ con agua a 500 ml. Determine la absorbancia de esta solución en una celda de 1 cm.; a 284 nm, con un espectro fotómetro adecuado utilizando agua como blanca; la absorbancia no es más de 0.25.

ENSAYO PARA DEXTROSA: Transferir una cantidad adecuadamente medida de la solución conteniendo 2 a 5 g de dextrosa a un balón aforado de 100 ml. Añadir 2 ml de hidróxido de amonio diluido con agua a volumen y mezclar. Determine la rotación angular en un polarímetro adecuado a 25°C (como se indica en Rotación Óptica). La rotación observada multiplicada por 1.0425 A, en que A es la división de 200 entre la longitud en mm, del tubo del polarímetro empleado, representa el peso en g de $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$ en el volumen de inyección tomado.

ENSAYO PARA EL CLORURO DE SODIO: Transferir una cantidad de volumen de la solución inyectable adecuadamente medida equivalente acerca de 90 mg de cloruro de sodio, dentro de una cápsula de porcelana y añadir 140 ml de agua y 1 ml de diclorofluoresceína Ts. Mezclar y titular con nitrato de plata VS hasta que el cloruro de plata flocule y la mezcla adquiera un color rosado. Cada ml de nitrato de plata 0.1 N equivale a 5.844 mg de NaCl. (7)

TEST DE ESTERILIDAD (Ver página No.21)

TEST DE ISOTONIA: (ver página 20)

TEST DE PARTICULAS EXTRAÑAS (Ver página No.23)

7.3.3 SOLUCION LACTADA DE RINGER HARTMAN

IDENTIFICACION: Responde a los test de sodio, para cloruro y para lactato, y cuando esta concentrada a la mitad de su volumen original, al test de calcio y al test de flama para potasio. (ver página No. 18).

pH: Entre 6.0 y 7.5 determinado potenciométricamente.

METALES PESADOS: Evaporar 67 ml a un volumen de 20 ml, añada 2 ml de ácido acético 1N, luego diluir con agua 25 ml, el límite es 0.3 ppm.

ENSAYO PARA EL CALCIO: Pipetear 50 ml de la solución dentro de un beacker de 250 ml, añadir 15 ml de NaOH 1 N y 300 mg de azul de droxi-naftol para titulación y titular inmediatamente con EDTA 0.005 M VS a un azul oscuro como punto final. Cada ml. de EDTA 0.005 M es equivalente a 200.4 mg de Ca₂.

ENSAYO PARA POTASIO: Solución Standard: disolver 190.7 mg de cloruro de potasio previamente secada a 105°C por 2 horas en 50 ml de agua, transferir a un balón volumétrico de 1000 ml diluir a volumen y mezclar. Cada ml de esta solución contiene 100 ug de potasio.

PREPARACIONES STANDAR: disolver 1.093 g de cloruro de sodio en 100 ml de agua y transfiera 10 ml de esta solución a cada uno de cinco balones volumétricos de 100 ml conteniendo 10 ml de una solución de un adecuado agente de mojado no iónico (1 en 500). Diluir con agua uno de los balones para usar como blanco, y a los restantes añadir respectivamente 5.0, 10.0, 15.0 y 20.0 ml de solución standar, diluir con agua a volumen y mezclar.

PREPARACION DE LA MUESTRA: pipetear 10 ml de la solución dentro de un balón aforado de 100 ml, añada 10 ml de una solución de un agente de mojado no iónico adecuado, diluir con agua a volumen y mezcle.

GRAFICA STANDAR: poner la llama de un fotómetro a la máxima longitud de onda de transmitancia, cerca de 766 nm. Ajustar el instrumento a 100% de transmitancia con el más concentrado de los preparados standares. Lea el porcentaje de transmitancia contra concentración de potasio.

PROCEDIMIENTO: ajustar el instrumento como se indicó antes, lea el porcentaje de transmitancia de la preparación de la muestra y calcular el contenido de potasio, en mg por 100 ml de la solución de Ringer.

ENSAYO PARA EL SODIO: PREPARACION DEL STANDAR: disolver 254.2 mg de cloruro de sodio previamente secado a 105°C por 2 horas, en 50 ml de agua, transferir a un balón aforado 1000 ml, diluir con agua a volumen y mezclar. Cada ml de esta solución contiene 100 ug de sodio.

PREPARACIONES STANDAR: transferir a cada uno de cinco balones aforados de 100 ml teniendo cada uno 10 ml de un adecuado agente de mojado no iónico (1 en 500). Diluir el contenido de uno de los balones con agua a volumen para usarlo como blanco. A los restantes frascos añadir respectivamente, 5.0, 10.0, 15.0 y 20.0 ml de una solución standar, diluir con agua a volumen y mezclar.

PREPARACION DEL STANDARD: pipetear 5 ml de solución de Ringer dentro de un balón aforado de 1000 ml conteniendo 100 ml de una solución de un agente de mojado no iónico adecuado (1 en 500), diluir con agua a volumen y mezclar.

PROCEDIMIENTO: proceder directamente como para la gráfica standar en el ensayo de potasio, poniendo la llama de fotómetro par aun transmitancia máxima de longitud de onda cerca de 589 nm, y después de cerca de 766 nm. **Calcular el contenido de sodio en mg por 100 ml de solución de Ringer.**

ENSAYO PARA CLORURO: pipetear 10 ml de solución de Ringer dentro de una cápsula de porcelana y añadir 140 ml de agua y 1 ml de diclorofluoroceina TS mezclar y titular con nitrato de plata 0.1 N VS hasta que el cloruro de plata flocule y la mezcla se torne de un color rosa. Cada ml de nitrato de plata 0.1 N es equivalente a 3.545 mg de cl.

ENSAYO PARA LACTATO: evaporar 50 ml de la solución de Ringer en un recipiente adecuado y llevar a ignición hasta calcinación. Pulverizar la masa calcinada con pistilo en un mortero y añadir 25 ml de agua, 25 ml de ácido sulfúrico VS, y caliente en un baño de vapor por 30 minutos, agitar constantemente dicha mezcla. Filtrar, lavar con agua caliente hasta que el último lavado sea neutro al papel pH, luego enfriar las combinaciones de los filtrados y lavados, y añadir naranja de metilo TS, titular el exceso de ácido con NaOH 0.1 IN VS. cada ml de ácido sulfúrico 0.1N es equivalente a 8.907 mg de $C_3H_5O_3$. (7)

TEST DE ESTERILIDAD (Ver página No. 21)

TEST DE ISOTONIA: (ver página 20)

TEST DE PARTICULAS EXTRAÑAS (Ver página No. 23)

7.3.4 SOLUCION DE DEXTROSA

IDENTIFICACION: Responde al test de identificación de dextrosa. (ver página 18).

pH: entre 3.5 y 6.5, determinado en una porción a la que 0.3 ml de una solución saturada de cloruro de potasio ha sido añadido por cada 100 ml de la muestra que previamente ha sido diluido con agua, s es necesario, a concentración no mayor del 5% de dextrosa.

PARTICULAS EXTRAÑAS: reúne los requerimientos de soluciones inyectables de poco volúmen. (Ver página No23)

METALES PESADOS: transferir un volúmen de solución inyectable, equivalente 1 40 g de dextrosa a un recipiente adecuado, y ajustar el volúmen a 25 ml por evaporación o adición de agua, tanto como sea necesario, el límite es 0.0006 c% en que C es la cantidad marcada en g de $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$ por ml de inyección.

5-HIDROXIMETILFURFURAL Y SUSTANCIAS PARECIDAS: diluir un volúmen adecuadamente medio de la solución, equivalente a 1.0 g de $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$, con agua a 250.0 ml. Determinar la absorbancia de esta solución en una celda de 1 cm a 284 nm, con un espectrofotómetro adecuado, usando agua como blanco; la absorbancia no es mayor de 0.25.

ENSAYO: transferir un volúmen adecuadamente medido de inyección de dextrosa, conteniendo 2 a 5 gramos de dextrosa, a un balón aforado de 100 ml. Añadir 0.2 ml de hidróxido de amonio 6N, diluido con agua a volumen, y mezclar. Determinar la rotación angular en un tubo de polarímetro adecuado a 25°C (ver rotación óptica). La rotación observada en grados, multiplicada por 1.0425 A, en que A es la relación de 200 dividido entre la longitud, en mm del polarímetro empleado, representa el peso en g de $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$ en el volúmen de inyección tomado. (7)

TEST DE PARTICULAS EXTRAÑAS (Ver página No23)

TEST DE ISOTONIA: (ver página 20).

7.3.5

AGUA ESTERIL PARA INYECCION

Ph: entre 5.0 y 7.0 determinado potenciométricamente en una solución preparada por la adición de 0.30 ml de solución de cloruro de potasio a 100 ml de la muestra a medir.

SULFATO: a 100 ml de la muestra a ensayar agregue 1 ml de cloruro de bario TS: no se produce turbidez.

CALCIO: a 100 ml de la muestra a ensayar añada 2 ml de oxalato de amonio TS: no se produce turbidez.

DIOXIDO DE CARBONO: a 25 ml de la muestra a medir añada 25 ml de hidróxido de calcio TS: la mezcla permanece clara.

METALES PESADOS: ajuste 40 ml del agua a ensayar con ácido acético 1N a Ph de 3.0 a 4.0 (usando un papel Ph indicador de corto rango) añada 10 ml de ácido sulfhídrico TS, y permita al líquido reposar por 10 minutos: el color del líquido cuando es visto sobre una superficie blanca, es no más opalescente que el color de una mezcla de 50 ml de agua purificada con ácido acético 1N que fue añadido de la muestra bajo test, usando tubos de comparación.

AMONIO: a 100 ml de la solución a ensayar agregue 2 ml de yoduro de potasio-mercurio alcalino TS, algún color amarillo es producido inmediatamente que no es más oscuro que el de un control conteniendo 30 mg de la adición de amoniaco en agua de gran pureza (0.3 ppm para largos volúmenes).

CLORURO: en un tubo de comparación de color agregue 20 ml de la solución a ensayar, añada 5 gotas de ácido nítrico y 1 ml de nitrato de plata TS y mezcle suavemente: alguna turbidez es formada en 10 minutos que no es más grande que la producida en un tubo control tratado similarmente consistiendo de 20 ml de agua de gran pureza conteniendo 10 mg de cloruro.

SUSTANCIAS OXIDABLES: a 50 ml de la solución a ensayar añada 10 ml de ácido sulfúrico 2N y caliente a ebullición. Añada 0.2 ml de permanganato de potasio 0.1 N y ebulle por 5 minutos: el color rosado no desaparece completamente.

SOLIDOS TOTALES: evapore 100 ml de la solución a ensayar en un baño de vapor a sequedad y seque el residuo a 105° por 1 hora: el residuo no debe ser mayor a 1 mg.

TEST DE ISOTONIA: (ver página 20)

TEST DE PARTICULAS EXTRAÑAS: (ver página 23)

TEST DE ESTERILIDAD: (ver página 21)

ENSAYOS DE IDENTIFICACION

IDENTIFICACION DE CLORURO

Soluciones donde se encuentra presente cloruro producen con nitrato de plata TS un precipitado blanco espeso que es insoluble en ácido nítrico pero es soluble en un pequeño exceso de hidróxido de amonio 6N.

IDENTIFICACION DE SODIO

Soluciones donde se encuentra presente sodio después de ser convertidos a cloruros o nitratos, producen después de agregado un volumen de uranil acetato de cobalto TS, en 5 veces más que la muestra original, un precipitado amarillo oro, el cual se forma después de agitación por varios minutos. Los compuestos de sodio dan un intenso color amarillo a la misma.

IDENTIFICACION DE LACTATO

Las soluciones que contienen lactato son acidificadas con ácido sulfúrico, y se agrega permanganato de potasio TS, la mezcla es calentada y el acetaldehído formado es reconocido por su olor envolvente.

IDENTIFICACION DE DEXTROSA

A una solución que contenga dextrosa agregar 5 ml de tartrato cuprico alcalino TS caliente: un abundante precipitado rojo de óxido cuproso es formado.

IDENTIFICACION DE CALCIO

Las soluciones que contengan sales de calcio forman oxalatos insolubles si se tratan de la siguiente forma: a una solución de sales de calcio agregar 2 gotas de rojo de metilo TS, y neutralizarlo con hidróxido de amonio 6N. Agregar ácido clorhídrico 3N gota a gota hasta que la solución esté ácida.

Después de la adición de ocalato de amonio TS, se forma un precipitado insoluble en ácido acético 6N pero se puede disolver en ácido clorhídrico. Las sales de calcio humedecidas con ácido clorhídrico imparten un color entre rojo-amarillo al ser expuesto a una flama.

IDENTIFICACION DE POTASIO

Las soluciones que contengan potasio imparten un color violeta a una flama, pero la presencia de pequeñas cantidades de sodio enmascaran el color a menos que el color amarillo producido por el sodio sea resguardado fuera de la inspección a través de un vidrio de cobalto. En una concentración neutra o moderadamente concentrada de soluciones de sales de potasio (dependiendo la solubilidad y el contenido de potasio) el bitartrato de sodio TS produce un precipitado blanco cristalino el cual es soluble en hidróxidos alcalinos y carbonatos. La formación de l precipitado, el cual es usualmente lento, es acelerado por agitación frotando los lados del tubo de ensayo con una varilla de vidrio. La adición de una pequeña cantidad de ácido acético glacial o alcohol también promueve la precipitación. (7)

7.3.7 TEST DE ISOTONIA

METODO DEL HEMATOCRITO:

Se emplea sangre humana, obtenida por punción venosa en el pliegue del codo; aproximadamente se requieren 2 ml para cada muestra. Se desfibrina de inmediato, por agitación suave en un beacker de 5 ml con perlas de vidrios; separar la sangre de la fibrina y airear suavemente. Puede extraerse la sangre con jeringa humedecida en una solución anticoagulante en las dos operaciones anteriores, o agregando anticoagulante en el recipiente colector. Se prepara también una solución de 0.9 % de NaCl. Se toman 10 gotas de una solución 0.9% de NaCl en un beacker pequeño, en otro beacker se hace lo mismo con la muestra problema, luego a cada uno de los beacker se les agrega 5 gotas de sangre desfibrinada. Inmediatamente, se cargan en tubos de microhematocrito (tubos capilares) y se incuban a 37°C durante 20-25 minutos. Se toman los tubos con las soluciones incubadas y se centrifugan a 3000 rpm durante 10 minutos. Al cabo d ese tiempo se lee el volúmen globular. Cualquier variación en el volúmen de los glóbulos, sea que aumente en las soluciones hipotónicas por turgencia, o en caso de que disminuya por crenación en las hipertónicas, se reflejará claramente en los valores del hematocrito, que se alejará en más o menos del valor normal de la solución de NaCl. (9, 10)

7.3.8 PROCEDIMIENTO PARA PRUEBA DE ESTERILIDAD

- Esterilidad de los medios de cultivo;
Confirmar la esterilidad del medio de cultivo, incubando una muestra de 100 ml de cada medio, por no menos de 7 días.
Si el medio es caseína soya, incubar de 20°C - 25°C ; si el medio es tioglicolato de 30°C - 35°C .
- Verificación de las propiedades nutritivas de los medios de cultivo;
Probar para los dos mdios de cultivo las propiedades aceleradoras del crecimiento; de la siguiente manera;
 - Medio tioglicolato:
Sembrar una asada de Candida albicans ATCC 10231, incubar a 30°C - 35°C y de Bacillus subtilis ATCC 6633.
 - Medio caseína soya:
Sembrar una asada de Candida albicans ATCC 10231, incubar a, 20°C - 25°C y Bacillus subtilis ATCC 6633.
En ambos medios la prueba es satisfactoria si hay evidencia de crecimiento antes de 7 días.
- Actividad Bacteriostática o Fungistática: Antes de iniciar el test de filtración por membrana; comprobar el nivel de actividad bacteriostática o fungistática de la muestra de solución oftálmica procediendo de la siguiente manera;
 - Preparar tubos de ensayo con agar-tiogliconato y con agar caseína-soya, tomar una asada de cada uno de los microorganismos de prueba y sembrar en los tubos de ensayo. Incubar durante 24 horas para B. subtilis y 48 horas para C. albicans.
 - Preparar el standar No. 1 de Mc Farland: para ello tomar un tubo de ensayo y agregar 0.1 ml. de BaCl al 2% y 9.9 ml de H₂SO₄ al 1%. La concentración aproximada de microorganismos es de 300,000,000 UFC/ml.
 - Seguidamente tomar los tubos de ensayo conteniendo los microorganismos de prueba y agregarles 3 ml de solución salina, agitar. (solución stock).
 - Decantar la solución salina de los tubos de ensayo a otros tubos de ensayo estériles, conteniendo aproximadamente 10 ml de solución salina, luego agregar gotas de solución stock hasta que alcance la turbidez del standar No. 1 de Mc Farland. (concentración teórica de aproximadamente 300,000,000 UFC/ml).

- Tomar 0.1 ml de este tubo y agregar a 99.9 ml de solución salina. (en este momento tenemos aproximadamente 300,000 UFC/ml).

Tomar 0.1 ml de este tubo y agregar a 99.9 ml de solución salina (en este momento tenemos aproximadamente 300 UFC/ml). Tomar 25 ml de esta solución y agregar a 75 ml de solución y agregar a 75 ml de solución salina. (en este momento tenemos aproximadamente 75 UFC/ml).

- Hacer pasar una muestra de cada solución parenteral por un filtro de membrana de aproximadamente 0.45 μ m de porosidad y 47 mm. de diámetro y lavar la membrana con 3 porciones de 30 ml de fluido A, previamente inoculado con 1 ml de solución conteniendo aproximadamente 75 UFC/ml.

- Interpretación:

Comparar con el crecimiento observado en los medios luego de incubar una membrana en el cual no se hizo pasar el fluido A inoculado. Si la membrana provoca inhibición del crecimiento se repite la prueba, utilizando volúmenes de medio aumentados para determinar la relación artículos-muestra, en la cual el crecimiento de microorganismos evaluado no se vea afectado adversamente.

- Procedimiento General

- Limpiar la superficie exterior con agente descontaminante adecuado (etanol al 70% y destapar las muestras de manera aséptica).

- Hacer pasar las muestras a través de las membranas con ayuda de vacío.

- Lavar las membranas con 3 porciones de 30 ml de fluido A.

- Remover asépticamente las membranas de los contenedores y cortar a la mitad.

- Sumergir una mitad de membrana en 20 ml de medio caseína soya ya estéril e incubar entre 20°C - 25°C por no menos de 7 días. La otra mitad se sumerge en medio tioglicolato estéril e incubar entre 30°C - 35°C por no menos de 7 días.

- Interpretación

Se evalúa el crecimiento microbiano por medio de turbidez. No debe existir ninguna turbidez al cabo del tiempo establecido.

- Condiciones

Ropa estéril, guantes estériles controles de medios de cultivo y de ambiente.

7.3.9 TEST DE PARTICULAS EXTRAÑAS

- Procedimiento:

Realizar el test bajo una campana de flujo laminar, equipada con filtro HEPA. Utilizar guantes y ropas libres de polvo y partículas durante el análisis. Preferiblemente mantenga la campana de flujo laminar en un lugar con presión positiva respecto a las áreas vecinas. Usar filtros lisos de 0.45 micras o de menor poro.

Para la estandarización y preparación de la muestra utilizar cristalería resistente que no libere partículas, este equipo debe tener la boca del menor tamaño posible para reducir la contaminación.

Limpieza de cristalería y tapaderas: Limpieza de cristalería y las tapaderas por inmersión y enjuagar con solución tibia de detergente con agua tibia y luego enjuagar con agua filtrada libre de partículas. Finalmente limpiar con chorro a presión de agua filtrada.

Ensamble de membrana filtradora: Remover una membrana de su empaque, utilizar pinzas. Lavar ambos lados de la membrana con una corriente de agua, ésta previamente debe ser purificada por medio de una membrana descartable, que remueva partículas mayores de 5 mibras, sostener el filtro en posición vertical y comenzar en la parte de arriba del lado liso de la membrana, esta corriente de agua debe abarcar toda la superficie de la membrana, debe trabajarse lentamente de arriba hacia abajo para que las partículas sean lavadas de la membrana. Repetir el mismo proceso con la superficie porosa de la membrana. Colocar la membrana con la superficie porosa hacia arriba, sobre el receptáculo de la base del filtro (soporte del embudo del equipo de filtración), instalar el embudo de filtración sobre su base, sin resbalar el embudo sobre la membrana. Invertir la unidad y lavar las paredes internas del embudo con agua filtrada libre de partículas. Permitir que seque el agua y colocar el embudo sobre el frasco filtrados (kitazato).

Preparación del examen: Preparar las muestras de la siguiente forma: remover las envolturas, etiquetas, bandas, etc, de los envases a muestrear,

lavar la superficie externa de los envases según se describe en limpieza y cristalería y tapaderas, luego dejarlos secar bajo la campana de flujo laminar.

Determinación: (los siguientes pasos se hacen bajo la campana de flujo laminar).

Productos líquidos de 5 ml o más.

Tomar no menos de 10 ml del productos a examinar y agitar 25 veces en 10 segundos.

Dejar reposar 2 minutos

Abrir el (los) envase (s).

Suavemente agitar el (los) envase (s) con la mano, teniendo cuidado de no introducir burbujas de aire o de contaminarlo.

Trasvasar el embudo de la unidad filtradora y aplicar vacío.

Desconectar el vacío. Luego que se disipe la turbulencia se procede a remover la membrana.

Cuidadosamente remover el embudo, la sección superior, mientras se mantiene el vacío, desconectar el vacío y remover la membrana utilizando pinzas. Colocar la membrana sobre un portaobjetos y montarla sobre la platina del microscopio.

Conteo. En un microscopio adecuado, examinar la totalidad de la membrana bajo una magnificación 10 X, este microscopio debe estar equipado en uno de los oculares con un micrómetro.

Contar el número de particular que tengan una dimensión linear efectiva igual a mayor que 10 micras e igual o mayor que 25 micras.

Interpretación: la inyección de pequeño volúmen, se encuentra dentro los requerimientos de la prueba, si contiene no mas de 10000 partículas por envase que tengan una dimensión linear efectiva igual o mayor que 10 micras; o 1000 partículas por envase que tengan una dimensión linear efectiva igual o mayor que 25 micras.

8. RESULTADOS

Se analizaron 5 soluciones parenterales y de cada una de ellas se tomaron 13 muestras obteniéndose los resultados siguientes:

8.1 ENSAYO DE IDENTIFICACION

El 100% de las muestras analizadas cumple con el ensayo de identificación de sus principios activos (Anexo, cuadro No.1 p.40 gráfica p.26).

8.2 DETERMINACION DEL pH

El 80% de las muestras estudiadas se encuentran dentro de los límites que exige la monografía. (Anexo, cuadro No.2 p.41 gráfica p.26)

8.3 CUANTIFICACION DE PRINCIPIOS ACTIVOS

El 55.56% de las muestras analizadas no cumple con esta especificación. (Anexo, cuadro No.3 p.42 gráfica p.26).

8.4 TEST DE ISOTONIA

El 80% de las muestras estudiadas no cumple con este ensayo (Anexo, cuadro No.4 p.43 gráfica p.26).

8.5 TEST DE ESTERILIDAD

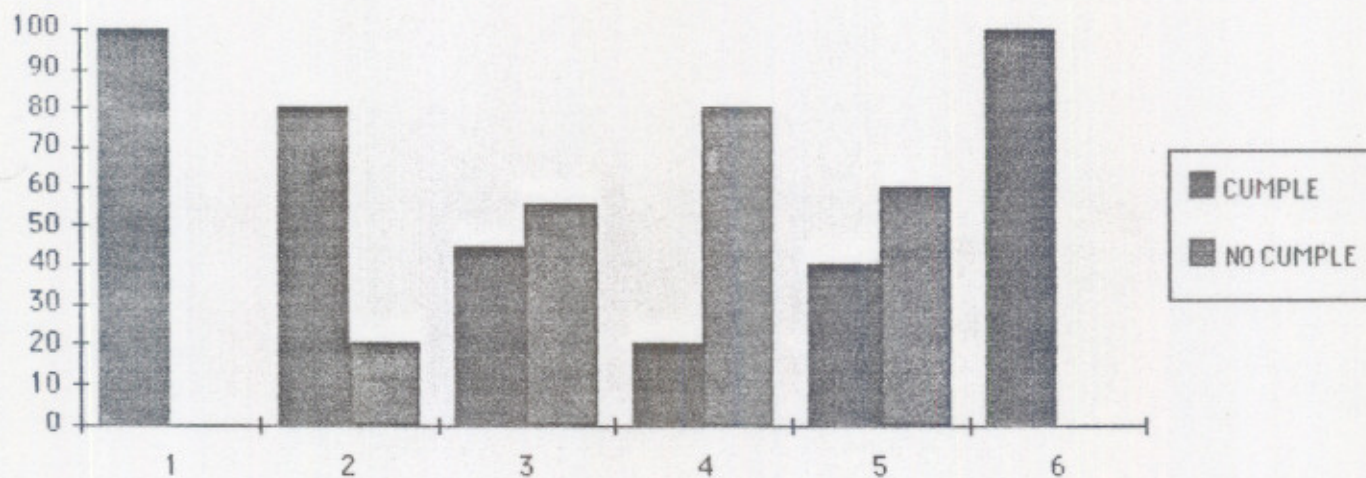
El 60% de las muestras analizadas no cumple con la especificación de la monografía. (Anexo, cuadro No. 6 p.45 gráfica p.26)

8.6 TEST DE PARTICULAS EXTRAÑAS

El 100% de las muestras analizadas cumplen con los límites que exige la monografía. (Anexo, cuadro No.5 p. 44 gráfica p.26)

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

PROPORCION DE MUESTRAS DE PARENTERALES QUE CUMPLE ESPECIFICACIONES USP XXI



NOTA:

- 1.- IDENTIFICACION PRINCIPIOS ACTIVOS
- 2.- pH
- 3.- CUANTIFICACION PRINCIPIOS ACTIVOS
- 4.- ISOTONIA
- 5.- ESTERILIDAD
- 6.- PARTICULAS EXTRAÑAS

RESULTADOS

RESULTADOS OBTENIDOS DE LAS PRUEBAS FISICOQUIMICAS DE SOLUCIONES PARENTERALES DE GRAN VOLUMEN

(RESULTADOS PROMEDIO DE 13 MUESTRAS)
PERTENECIENTES A UN MISMO LOTE

SOLUCION SALINA

ENSAYO	TEORICO	PRACTICO	ACEPTADO	RECHAZO
IDENTIFICACION:				
CLORURO			+	
SODIO			+	
pH:	4.5 - 7.0	5.5	+	
HIERRO	2 ppm	2 ppm	+	
METALES PESADOS	0,3 ppm	0.3 ppm	+	
CUANTIFICACION	0,85% + 5	0.853 %	+	
ISOTONIA	patrón 20 + 5	25	+	
ESTERILIDAD	(-)	(-)	+	

MIXTO
 (RESULTADOS PROMEDIO DE 13 MUESTRAS)
 PERTENECIENTES A UN MISMO LOTE

ENSAYO	TEORICO	PRACTICO	ACEPTADO	RECHAZO
IDENTIFICACION:				
DEXTROSA			+	
SODIO			+	
CLORURO			+	-
pH:	3.5 - 6.5	3.92	+	
5 HIDROXIMETIL FULFURAL Y SUS. PARECIDAS	absorbancia no más de 0.25	0.07	+	
CUANTIFICACION DEXTROSA	5.00%	0.76%		-
CUANTIFICACION CLORURO DE SODIO	147 meq/Lt + 5	51.22 meq/Lt		-
ISOTONIA	patrón 20 + 5	35		-
ESTERILIDAD	(-)	(-)	+	

SOLUCION LACTADA DE RINGER
HARTMAN
(RESULTADOS PROMEDIO DE 13 MUESTRAS)
PERTENECIENTES A UN MISMO LOTE

ENSAYO	TEORICO	PRACTICO	ACEPTADO	RECHAZO
IDENTIFICACION:				
SODIO			+	
CLORURO			+	
LACTATO			+	
CALCIO			+	
POTASIO			+	
pH	6.0 - 7.5	6.0	+	
METALES PESADOS	0.3 ppm	0.3 ppm	+	
CUANTIFICACION CALCIO	0.018 - 0.023% + 5	0.00278%		-
CUANTIFICACION POTASIO	3.8 - 4.2 meq/Li + 5	3.8 meq/Li	+	
CUANTIFICACION SODIO	125 - 138 meq/Li + 5	132 meq/Li	+	
CUANTIFICACION CLORURO	0.368 - 0.408% + 5	1.07%		-
CUANTIFICACION LACTATO	2.9 - 3.3% + 5	3.0%	+	
ISOTONIA	patrón 20 + 5	35		-
ESTERILIDAD	(-)	(+)		-

SOLUCION DEXTROSA

(RESULTADOS PROMEDIO DE 13 MUESTRAS)
PERTENECIENTES A UN MISMO LOTE

ENSAYO	TEORICO	PRACTICO	ACEPTADO	RECHAZO
IDENTIFICACION: DXTROSA			+	
pH:	3.5 - 6.5	3.0		-
METALES PESADOS	0.005%	0.005%	+	
5 HIDROXIMETIL FULFURAL Y SUS. PARECIDAS	absorbancia no más de 0.25	0.25	+	
CUANTIFICACION DEXTROSA	5.0% + 5	0.65%		-
ISOTONIA	patrón 20 + 5	43		-
ESTERILIDAD	(-)	(+)		-

AGUA ESTERIL PARA INYECCION

(RESULTADOS PROMEDIO DE 13 MUESTRAS)
PERTENECIENTES A UN MISMO LOTE

ENSAYO	TEORICO	PRACTICO	ACEPTADO	RECHAZO
pH	5.0 - 7.0	6.7	+	
AMONIO	0.3 ppm	0.3 ppm	+	
CLORURO	no más 0.5 pp,	menos 0.5 ppm	+	
SUSTANCIAS OXIDABLES	sol. ligeramente rosada	sol. ligeramente rosada	+	
SOLIDOS TOTALES	no más de 0.002%	0.102%		-
SULFATO	no turbidez	no turbidez	+	
CALCIO	no turbidez	no turbidez	+	
DIOXIDO CARBONO	sol. transparente	sol. transparente	+	
METALES PESADOS	sol. transparente	sol. transparente	+	
ISOTONIA	patrón 20 ± 5	100		-
ESTERILIDAD	(-)	(+)		-

9. DISCUSION DE RESULTADOS

9.1 Identificación de principios activos:

Los resultados del ensayo demuestran que el 100% de todas las muestras estudiadas satisfacen el requerimiento para la identificación de sus principios activos. (Anexo, cuadro No.1 p. 40 gráfica p. 26). Lo que sugiere que todas las muestras poseen sus principios activos tal y como lo sugiere la farmacopea USP XXI.

9.2 Determinación del pH:

El 80% de las muestras analizadas cumple esta especificación. (Anexo, cuadro No. 2 p.41 gráfica p.26)Observándose que solamente la solución de Dextrosa es la que no cumplió con esta especificación lo cual pudo deberse a factores como lo son: en primer lugar el no constatar la pureza de la materia prima y solo confiarse en el certificado de análisis que les proporciona el laboratorio proveedor de dicha materia prima. en segundo lugar estaría observar si hubo el adecuado control sobre las condiciones del

almacenamiento para evitar la contaminación de la materia prima y la eficiencia en la limpieza de los tanques de fabricación. Además algo muy importante es la verificación del pH del agua antes de utilizarla ya que esta no debe estar almacenada por más de 24 horas para que no acumule CO₂ y modifique el pH del producto final.

9.3 Cuantificación de principios activos:

El 55.56% de las muestras analizadas no cumple este requerimiento (Anexo, cuadro No. 3 p. 42 gráfica p. 26) debiéndose tomar en cuenta este resultado ya que a nivel terapéutico es muy importante que se cumpla con este ensayo para llegar a obtener el efecto farmacológico deseado.

Las soluciones que no cumplieron con este ensayo fueron Hartman, dextrosa y mixto por lo que se rechazan según la USP XXI esto lleva a pensar que los posibles errores en la fabricación de estos tres productos se encuentran en la metrología y técnicas de fabricación entre ellas pueden mencionarse falta de control en la validación de balanzas, errores en las pesadas, malos aforos, errores en cálculo de los masters, contaminantes en la materia Prima. Toda ello implica que no existe un adecuado control de calidad sobre los procesos de la fabricación.

9.4 Test de Isotonia:

El 80% de las muestras no cumple con este ensayo (Anexo, Cuadro No.4 p₄₃gráfica p₂₆). La variación del volumen globular de las muestras refleja que fueron no isotónicas en relación al valor de una muestra patrón isotónica de cloruro de sodio al 0.9%. Las soluciones que debieron haber cumplido con éste ensayo por su baja concentración son la de cloruro de Sodio y la solución de Hartman, cumpliendo solamente la de cloruro de sodio y no la de Hartman, esto pudo deberse a errores en metrología, técnicas de pesado y aforos.

Las demás muestras mixto 5% y dextrosa 5% que son soluciones hipertónicas también no cumplieron éste ensayo, esto significa que no fueron corregidas para que llegaran a ser isotónicas; y por último el agua fue normal que no fuera isotónica ya que esta da un 100% de hemólisis y como no lleva ningún otro ingrediente no podía ser corregido para hacerla isotónica.

9.5 Test de Esterilidad:

El 60% de las muestras analizadas no cumple con esta especificación (Anexo, cuadro No. 6 p₄₅gráfica p₂₆). Las muestras que presentaron contaminación fueron Hartman, Dextrosa y el Agua estéril para inyección, determinándose que esta contaminación corresponde a bacilos gram (-). Al determinarse que se trataba de bacilos gram (-) se procedió a realizar una identificación bacteriológica con una serie de ensayos (Anexo, cuadro No.7

p 46) logrando confirmarse que el bacilo gram (-) presente en las tres muestras es Enterobacter agglomerans, el cual es un microorganismo perteneciente al grupo de las entero bacterias que habita normalmente en el ambiente (tierra, aguas, polvo, aire) encontrándose como microbiota normal del tracto gastrointestinal y que no es patogeno.

La contaminación observada puede ser atribuible probablemente a una serie de factores tales como: Materia prima y materiales contaminados, ambiente de trabajo no estéril, malas prácticas de manufactura, falta de control de la salud del personal y no validación de autoclave.

En cualquiera de éstos pasos pudo existir falta de control pero donde hay que enfatizar es en la validación del autoclave pues si el microorganismo se introdujo desde el inicio del proceso de fabricación tenía que haber sido destruido con la temperatura del proceso de esterilización, por lo que la falta de control en éste paso pudo ser el causante de la presencia de este micro organismo en estos productos.

Toda contaminación microbiana por operación o manipuleo durante la realización de éste ensayo se descarta, ya que se realizó en condiciones específicas de buenas prácticas de manufactura utilizándose para ello campana de flujo laminar, equipo y vestimenta estéril.

9.6 Test de partículas extrañas:

El 100% de las muestras analizadas cumple con los límites que exige la farmacopea USP XXI (Anexo, cuadro No.5 p.40 gráfica p.24). A pesar de que se encontraron pocas partículas en las muestras estas se aceptan por no sobrepasar los límites establecidos que indica la farmacopea de los Estados Unidos USP XXI.

10. CONCLUSIONES

10.1 Las formas farmacéuticas parenterales que se manufacturan en uno de los hospitales de Guatemala no cumplen con el 100% de las especificaciones de calidad fisicoquímica que exige la Farmacopea de los Estados Unidos USP XXI.

10.2 La única muestra que cumple con todos los ensayos físicoquímicos y con el test de esterilidad según la USP XXI es la Solución Salina que corresponde al 20% de todas las muestras estudiadas.

10.3 Bacteriológicamente se estableció que el crecimiento microbiano en las 3 soluciones (Hartman, dextrosa y agua estéril) corresponde a Enterobacter aglomerans.

10.4 El 20% de las soluciones no cumplen con el rango de pH establecido por la farmacopea de los Estados Unidos USP XXI.

10.5 El 55.56% de las soluciones no cumplen con el contenido de principio activo que especifica la USP XXI.

10.6 El 80% de las soluciones parenterales evaluadas demuestran no ser isotónicas.

10.7 El 100% de las muestras estudiadas cumple con los requerimientos del test de partículas extrañas que especifica la USP XXI.

11. RECOMENDACIONES

1. Que el departamento de Análisis aplicado de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia o similares, en sus programas de investigación colaboren con instituciones nacionales, mediante la comprobación de calidad de sus preparados farmacéuticos, para que las autoridades de las instituciones hospitalarias y de salud dispongan de información científica relacionada con la calidad de estos productos.
2. A las instituciones nacionales se les recomienda educar y concientizar a sus operarios sobre las buenas prácticas de manufactura para que los productos elaborados en ellas, cumplan con las normas de garantía de calidad necesarias.
3. A las autoridades responsables directamente de la fabricación de los productos farmacéuticos se les recomienda que deben ser concientes de la tarea que están desempeñando, que no evadan responsabilidades de su puesto sobre personas técnicas que no visualizan las consecuencias que traen consigo las malas prácticas de manufactura en los procesos de fabricación sobre los medicamentos y por consiguiente a la salud del paciente.

12. REFERENCIAS

1. Castellanos Rodríguez AC. Estudio de la Factibilidad y Propuesta para la creación de un área de Producción inyectables de acuerdo a las buenas prácticas de manufactura, en la industria nacional. Guatemala: Universidad del Valle de Guatemala, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias y Humanidades)
2. Ovalle Gutiérrez de Monroy MD. Estudio de la Factibilidad de Sistemas de Control de Calidad a Productos de Recetario de Farmacias de Hospital y oficinales comerciales. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia)
3. Alemán de Lara RL. Contribución al Estudio de Métodos de Operación Standar en la Producción de formas farmacéuticas estériles. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1981.
4. Carrillo Reeves L. Estudio de los Principales Factores responsable de la Formación de Pirógenos en las soluciones inyectables. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1961.
5. Cobar Pinto OM. Organización de un Laboratorio de Producción de Medicamentos en la Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1979.
6. Velásquez de León LG. Evaluación de Preparación, usos y almacenamiento y forma de aplicación de soluciones antisépticas y/o desinfectantes en el medio hospitalario estatal guatemalteco y de la estabilidad de soluciones de gluconato de clorhexidina + cetrimida del Hospital Roosevelt. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1984.
7. The United States Pharmacopeia. XXI ed. Mack Printing Co., Easton Pa., 1985.
8. British Pharmacopeia. England: Vols. 1,2. 1980.
9. Helman J. Farmacotecnia Teórica y Práctica. México: 1a. Edición. Continental S. A. Toms. 12 Tom. 2,6,7. 1984.
10. Osol, Hoover. Remington's Pharmaceutical Sciences. 16 ed. USA: Mack Publishing, 1980.

ANEXOS

ANEXO

CUADRO No. 1

IDENTIFICACION DE COMPONENTES ACTIVOS EN LAS MUESTRAS ANALIZADAS

MUESTRA	RESULTADO
SOLUCION SALINA	
CLORURO	CUMPLE
SODIO	CUMPLE
MIXTO:	
DEXTROSA	CUMPLE
SODIO	CUMPLE
CLORURO	CUMPLE
SOLUCION HARTMAN:	
SODIO CLORURO	CUMPLE
LACTATO	CUMPLE
CALCIO	CUMPLE
POTASIO	CUMPLE
DEXTROSA:	
DEXTROSA	CUMPLE
AGUA ESTERIL PARA INYECCION	CUMPLE

ANEXO

CUADRO No. 2

DETERMINACION DEL pH EN LAS MUESTRAS ANALIZADAS

MUESTRA	VALOR TEORICO	VALOR PRACTICO	RESULTADO
SOLUCION SALINA	4,5 - 7,0	5,5	CUMPLE
MIXTO	3,5 - 6,5	3,92	CUMPLE
SOLUCION RINGER	6,0 - 7,5	6,00	CUMPLE
DEXTROSA	3,5 - 6,5	3,00	NO CUMPLE
AGUA PARA INYECCION	5,0 - 7,0	6,70	CUMPLE

ANEXO

CUADRO No. 3

VALORACION DE PRINCIPIOS ACTIVOS EN LAS MUESTRAS ANALIZADAS

MUESTRA	VALOR TEORICO	VALOR PRACTICO	RESULTADO
SOLUCION SALINA:			
CLORURO DE SODIO	0,85%±5	0,85%	CUMPLE
MIXTO:			
DEXTROSA	5,00%	0,76%	NO CUMPLE
CLORURO DE SODIO	147meq/lit±5	51,22meq/lit	NO CUMPLE
SOLUCION RINGER:			
CALCIO	0,018-0,023%±5	0,00278%	NO CUMPLE
POTASIO	3,8 - 4,2 meq/lit±5	3,80 meq/lit	CUMPLE
SODIO	125-138meq/lit±5	132 meq/lit	CUMPLE
CLORURO	0,368-0,408%±5	1,07%	NO CUMPLE
LACTATO	2,9-3,3%±5	3,00%	CUMPLE
DEXTROSA:			
DEXTROSA	5,0%±5	0,65%	NO CUMPLE

ANEXO

CUADRO No. 4

ENSAYO DE ISOTONIA A LAS MUESTRAS ANALIZADAS

MUESTRA	VALOR TEORICO	VALOR PRACTICO	RESULTADO
SOLUCION SALINA	PATRON 20 ± 5	25	CUMPLE
MIXTO	PATRON 20 ± 5	35	NO CUMPLE
SOLUCION RINGER	PATRON 20 ± 5	35	NO CUMPLE
DEXTROSA	PATRON 20 ± 5	43	NO CUMPLE
AGUA PARA INYECCION	PATRON 20 ± 5	100	NO CUMPLE

ANEXO

CUADRO No. 5

TEST DE PARTICULAS EXTRAÑAS A LAS MUESTRAS ANALIZADAS

MUESTRA	VALOR PRACTICO	RESULTADO
SOLUCION SALINA	15 (b)	CUMPLE
MIXTO	2 (a)	CUMPLE
SOLUCION RINGER	3 (b)	
	2 (a)	CUMPLE
DEXTROSA	3 (a)	
	3 (b)	CUMPLE
AGUA PARA INYECCION	4 (a)	CUMPLE

ESPECIFICACION

TAMAÑO DE PARTICULA	≠ PERMITIDO
(a) 10-25 micras	no más de 10,000
(b) 25-50 micras	no más de 1,000
(c) más de 50 micras	la suma de las longitudes de estas particulas no debe ser mayor de 1,415 micras

ANEXO

CUADRO No 6
ENSAYO DE ESTERILIDAD A LAS MUESTRAS ANALIZADAS
CRECIMIENTO EN CASEINA SOYA

MUESTRA	COCOS GRAM +	BACILOS GRAM +	BACILOS GRAM -	HONGOS LEVADURAS
SOL. SALINA	-	-	-	-
MIXTO	-	-	-	-
SOL. RINGER	-	-	+	-
DEXTROSA	-	-	+	-
AGUA INYEC.	+	-	+	+

CRECIMIENTO EN TIOLICOLATO

MUESTRA	COCOS GRAM +	BACILOS GRAM +	BACILOS GRAM -	HONGOS LEVADURAS
SOL. SALINA	-	-	-	-
MIXTO	-	-	-	-
SOL. RINGER	-	-	+	-
DEXTROSA	-	-	+	-
AGUA INYEC.	-	-	-	-

ESPECIFICACION:
 CRECIMIENTO + = RECHAZADO
 CRECIMIENTO - = ACEPTADO

ANEXO

CUADRO No. 7
 TABLA DE IDENTIFICACION BACTERIOLOGICA
 PARA MICROORGANISMOS GRAM (-)
 ENCONTRADOS EN LAS MUESTRAS

	T	S	I	L	I	A	M	I	O	Citra	Urea	Nitra	MR	YP
	S/F	G	H2S	S/F	G	H2S	M	I	O	tos		tos		
SOL. DE RINGER	K/A	-	-	K/A	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-
DEXTROSA	K/A	-	-	K/A	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-
AGUA INYECC.	K/A	-	-	K/A	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-

NOTA:

LA TABLA BATERIOLOGICA IDENTIFICA AL ORGANISMO GRAM (-)
 LLAMADO ENTEROBACTER AGLOMERANS.

ANEXO

TINCION DIFERENCIAL DE GRAM

En las tinciones diferenciales se emplean más de un colorante, ya sean juntos o separadamente, según la técnica de que se trate. Las dos coloraciones diferenciales de mayor importancia en bacteriología son las de Gram y la de Alcohol ácido resistencia.

En la coloración de Gram se aplica al frotis una solución de colorante primario, cristal violeta o violeta genciana, seguida de lugol como mordiente; se lava luego la preparación con alcohol acetona o alcohol al 95%, y finalmente se aplica un colorante de contraste, como la safranina o fushsina. Algunas bacterias al ser lavadas con alcohol-acetona retienen el primer colorante, quedando de color azul, y se les denomina Gram-positivo. Otras en cambio, pierden el primer colorante al ser lavadas con alcohol-acetona siendo luego teñidas con el segundo colorante de un color que va de rosado a rojo, a estas últimas se les denomina Gram-negativo.

La teoría actual sobre el Gram, es que las diferencias tintoriales se deben principalmente a los diferentes grados de permeabilidad en las paredes celulares de las distintas bacterias, durante el tratamiento con alcohol al 95% o alcohol acetona (o un solvente militar).

La pared celular de las bacterias Gram negativo contiene un alto porcentaje de lípido y un bajo porcentaje de completo ácido murámico y además es mucho más delgada que la pared de las Gram positivo.

Como resultado del tratamiento con alcohol, la pared de las bacterias Gram negativo es disuelta y desorganizada, permitiendo que el complejo yodo-cristal violeta, que es soluble en alcohol, escape de la célula. En cambio, en las bacterias Gram positivo por tener una composición diferente, en lugar de disolverse o desorganizarse la pared celular, ésta disminuye la porosidad, reduciendo así su permeabilidad y por consiguiente el complejo yodo-cristal violeta es difícil de extraerse.

Existen modificaciones de la coloración de Gram, como la de Kopeloff, usada para bacterias anaeróbicas.

ANEXO

CLORURO DE SODIO EN INYECCION SOLUCION SALINA

Es una solución estéril de cloruro de sodio en agua para la inyección. Esto no contiene agente antimicrobiano. Contiene no menos del 95% y no más del 105% de la cantidad indicada.

EMPAQUE Y ALMACENAMIENTO: Conserve en contenidos de una dosis, preferiblemente en envases de vidrio tipo I o tipo II.

ROTULADO: Se debe indicar la concentración osmolar total en mOsm por litro. Los contenidos con menos de 100 ml, o donde se indique que la solución no es directamente para inyección sino que debe de diluirse antes, se puede en este caso únicamente indicar mOms/ml. (7,10)

ANEXO

INYECCION DE CLORURO DE SODIO Y DEXTROSA

MIXTO

Es una solución estéril de dextrosa y cloruro de sodio en agua para inyección. Este contiene no menos del 985% y no más del 105% de la cantidad marcada de $C_6H_{12}O_6$ y de NaCl. Este no contiene agentes antimicrobianos.

EMPAQUE Y ALMACENAJE: Preserve en dosis única, preferiblemente en contenidos de vidrio tipo I y tipo II.

IMPRESION: Debe establecerse la concentración osmolar total (mOsm/litro). Donde el contenido es menor de 100 ml, o donde la etiqueta señala que la solución no es para administración parenteral directa, si no que debe de diluirse antes. La cantidad marcada puede ser establecida en concentración osmolar dad en mOsm/ml. (7,10)

ANEXO
SOLUCION LACATADA DE
RINGER HARTMAN

La solución de ringer es una solución estéril de cloruro de calcio, cloruro de potasio, cloruro de sodio y lactato de sodio en agua para inyección. Esta contiene en cada 100 ml no menos de 285.0 mg y no más de 315.0 mg de sodio (como NaCl y $C_3 H_5 Na O_3$) no menos de 14.1 mg y no más de 17.3 mg de potasio (equivalente a no menos de 27 mg y no más de 33 mg de KCl), no menos de 4.9 mg y no más de 6.00 mg de calcio (calcio equivalente a no menos de 18 mg y no más de 22 mg de $CaCl_2 \cdot 2H_2 O$), no menos de 368.0 mg y no más de 408.0 mg de cloruro (Cl como NaCl, KCl y $CaCl_2 \cdot 2H_2 O$), no menos de 231.0 mg y no más de 261.0 mg de lactato ($C_3 H_5 O_3$ equivalente a no menos de 290 mg y no más de 330.0 mg de $C_3 H_5 Na O_3$).

NOTA: El calcio, potasio y sodio contenidos en la solución lactada de Ringer son aproximadamente 2.7, 4 y 130 miliequivalentes por litro respectivamente.

EMPAQUE ALMACENAJE: Preserve en dosis individuales, preferiblemente en envase de vidrio tipo I y II.

ROTULADO: Soluciones en concentraciones más altas que las especificadas para constituyentes de la solución lactada de Ringer, en que las relaciones entre los constituyentes pueden ser marcadas "Para preparación de solución lactadaa de Ringer USP", indicando también que la solución está concentrada y preveer la disolución para una potencia adecuada.

El rotulado establece la concentración osmolar total en mOsm/litro. Donde el contenido es menor a 100 ml. o donde el rotulado establece no es para inyección directa sino que debe de ser diluida antes para su uso, se puede únicamente establecer la concentración osmolar en mOsm por ml. El rotulado incluye también la advertencia "no para el tratamiento de acidosis lactica". (7,10)

ANEXO

SOLUCION DEXTROSA

La solución inyectable de dextrosa es una solución de dextrosa en agua para inyección. Este no contiene menos del 0.95% y no más del 105% de la cantidad marcada de dextrosa. Esta no contiene agentes antimicrobianos.

EMPAQUE Y ALMACENAJE: Preserve en empaque unitario, preferiblemente de vidrio tipo I o tipo II.

IMPRESION: Debe imprimirse la concentración osmolar en mOsm/litro. Donde el contenido es menor de 100 ml. o cuando el preparado no es para inyección directa, siendo diluido antes de usar, se puede alternativamente colocar solo la concentración osmolar total en mOsm/ml. (7,10)

ANEXO

AGUA PURIFICADA

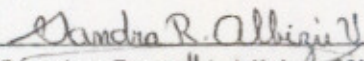
AGUA DESTILADA

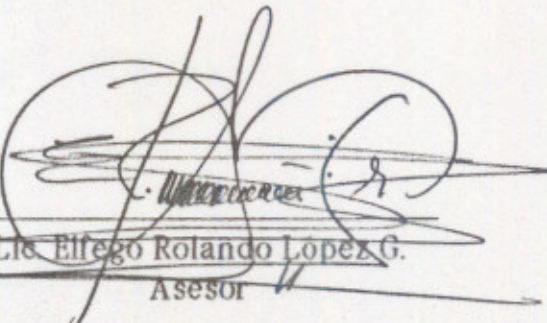
El agua purificada es obtenida por destilación, con un tratamiento de intercambio iónico, osmosis reversa u otro proceso adecuado. Esta es preparada con agua que cumple con las regulaciones de la Agencia de Protección del Ambiente con respecto a agua de beber. Este no contiene aditivos.

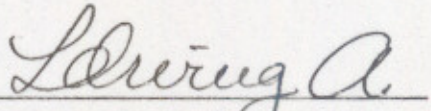
NOTA: El agua purificada es hecha para uso como un ingrediente de preparados para formas dosificadas. Cuando es usada para formas estériles, otras para administración parenteral debe de cumplir los requerimientos sobre preparados parenterales, o primero ser convertida en agua purificada estéril y luego protegerla de la contaminación microbiana. No use agua purificada en preparaciones hechas para administración parenteral. Para estos procesos use agua para inyección, agua bacteriostática para inyección o agua estéril para inyección.

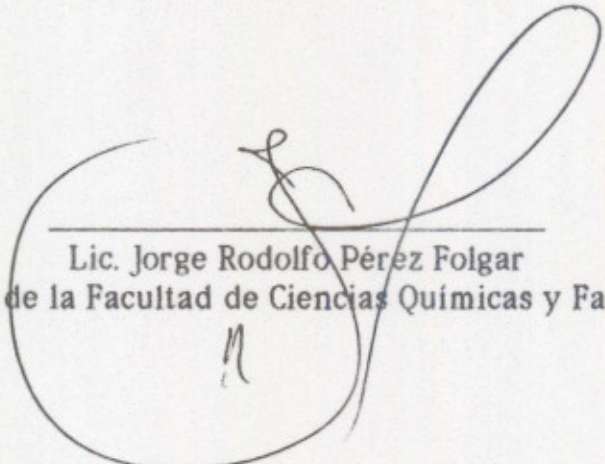
EMPAQUE Y ALMACENAMIENTO: Cuando está empacado preserve en contenidos bien cerrados.

ROTULADO: Donde está empacado, imprima las indicaciones para el método de preparación. (7,10)


Sandra Raquel Albizu Vielman
Autora


Lic. Elfege Rolando López G.
Asesor


Licda. Lilian Irving Antillon.
Directora de la Escuela de Química Farmacéutica


Lic. Jorge Rodolfo Pérez Folgar
Decano de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia

Sandra R. Albizu V.
Sandra Raquel Albizu Vielman
Autora

[Signature]
Lic. Eliego Rolando López García
Asesor

Gloria E. Navas E.
Licda. Gloria Elizabeth Navas Escobedo
Directora de la Escuela de Química Farmacéutica

[Signature]
Licda. Clemencia Galvez de Avila
Decana de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central