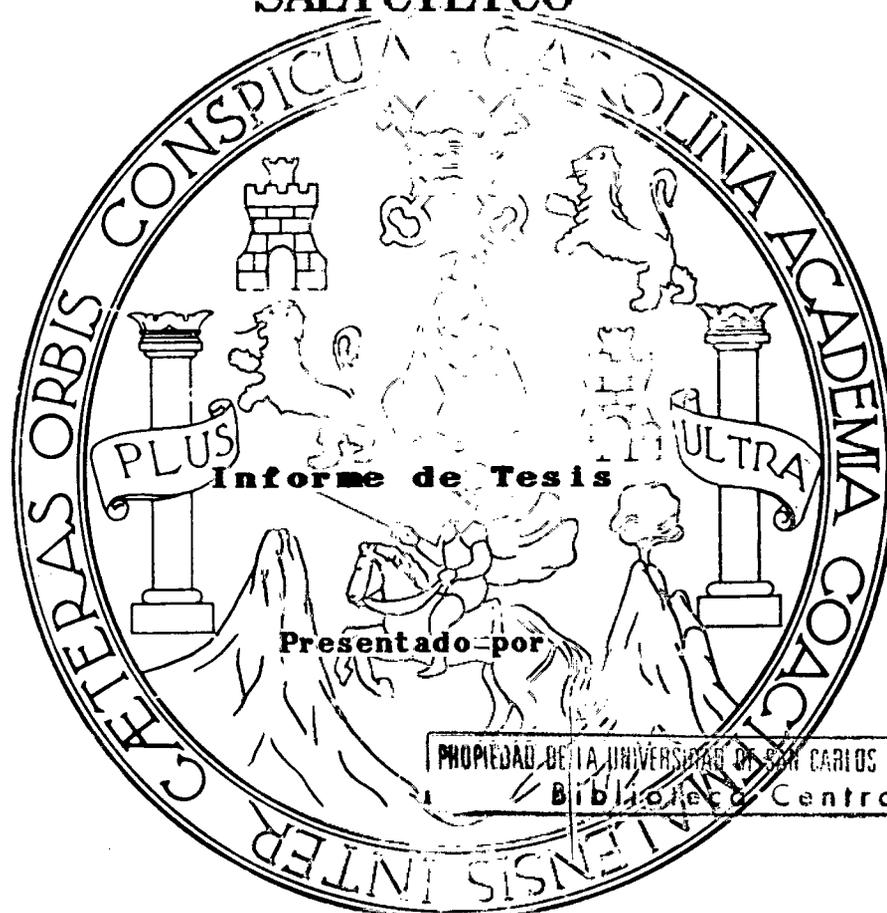


**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA**

**EVALUACION DE LA CALIDAD DE POLVOS EN  
SOBRES A BASE DE ACIDO ACETIL  
SALICILICO**



**HUGO RENE CHEW MARTINEZ**

Para optar al Título de

**QUIMICO FARMACEUTICO**

Guatemala, Enero de 1996.

D. L  
06  
† (716) QF

JUNTA DIRECTIVA DE LA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

DECANO	LIC. JORGE RODOLFO PEREZ FOLGAR
SECRETARIA	LICDA. ELEONORA GAITAN IZAGUIRRE
VOCAL I	LIC. MIGUEL ANGEL HERRERA GALVEZ
VOCAL II	LIC. GERARDO LEONEL ARROYO CATALAN
VOCAL III	LIC. MIGUEL ORLANDO GARZA SAGASTUME
VOCAL IV	BR. ANA MARIA RODAS CARDONA
VOCAL V	BR. HAYRO OSWALDO GARCIA GARCIA

## ACTO QUE DEDICO

A DIOS

A MIS PADRES: Bertila Martínez de Chew  
Néstor Haroldo Chew Carías (QEPD).

A MIS HERMANOS: Luis Haroldo, Néstor Leonel,  
Julio Roberto y Marta Concepción

A MIS CUÑADAS Maria Elizabeth Paiz De Chew  
Patricia García

A MIS SOBRINOS Ana María, Haroldo Ernesto,  
Luis Eduardo Y Luis Fernando

A MI ABUELITO Julio Chew Gonzalez

A MIS TIOS Especialmente a:  
  
Hugo Yon y Marta Chew de Yon,  
Marina Martínez de Oliva  
Marta Gloria Palencia Guillén

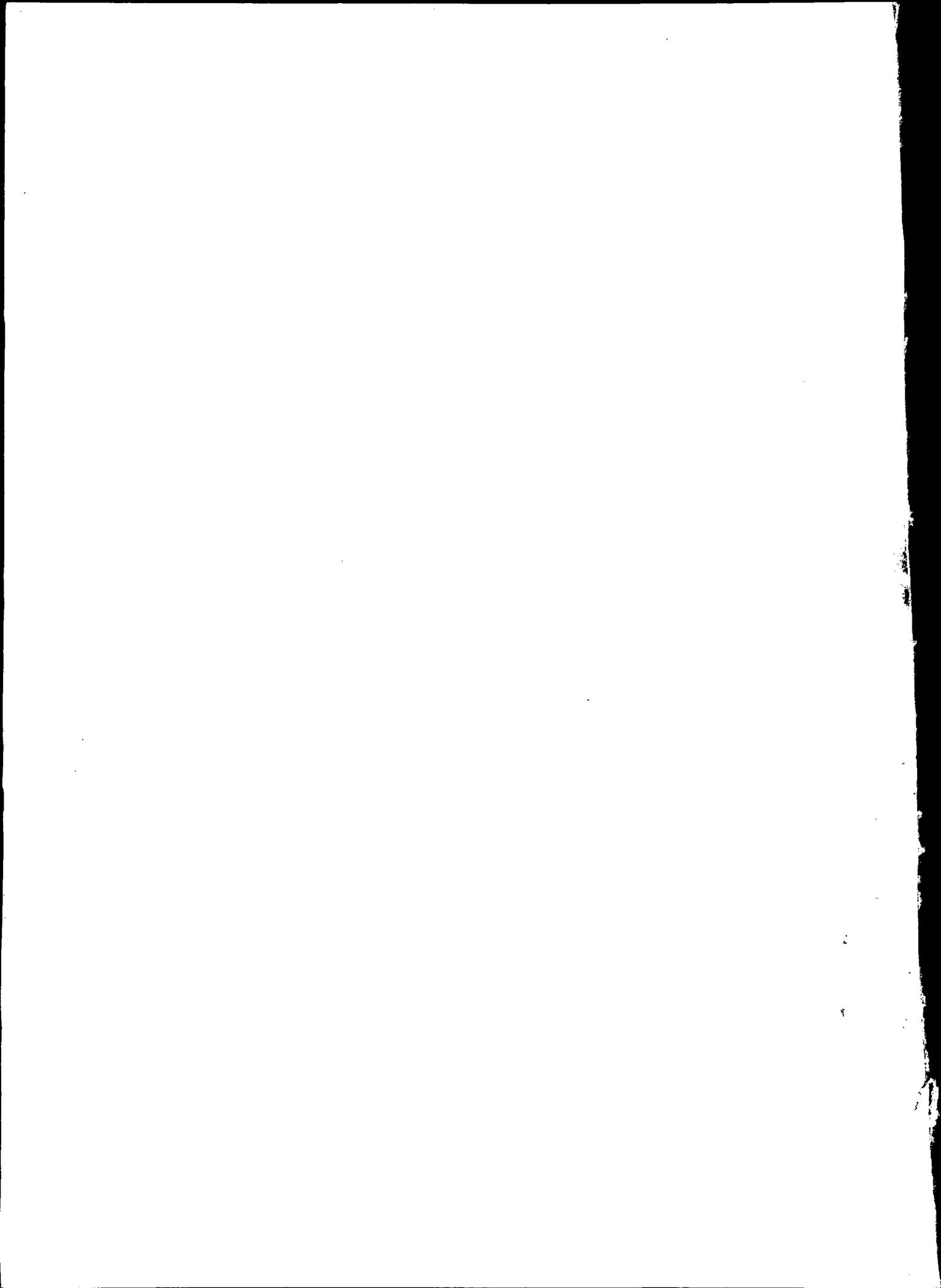
A MIS AMIGOS Y COMPANEROS Walter Fabián, Gary García,  
Sergio Palomo, Antonio Palomo,  
Juan Carlos Palomo, Alan Car,  
Guillermo Mendez, Luis Cordón,  
Byron Marroquin, Gerardo Solares,  
Esdras Estrada, Danilo Hernández,  
Oscar Ayala, Francisco Aguilar,  
Mario Silva, Randy García,  
Rony Gómez, Guillermo Molina,  
Erick Hernández, David Zepeda,  
Alejandro Orozco, Antonio Ruiz,  
Douglas Carranza, Douglas Trujillo  
Angel Godínez, Patricia Palomo,  
Mónica Cruz de Palomo, Tanea Silva  
Karla Martinez, Elvira Alvarado,  
Elena Torres, Patricia Sapón,  
Marisela Pérez, Rosa Ma. Gonzalez,  
Carolina Lemus y Flor Coronado.

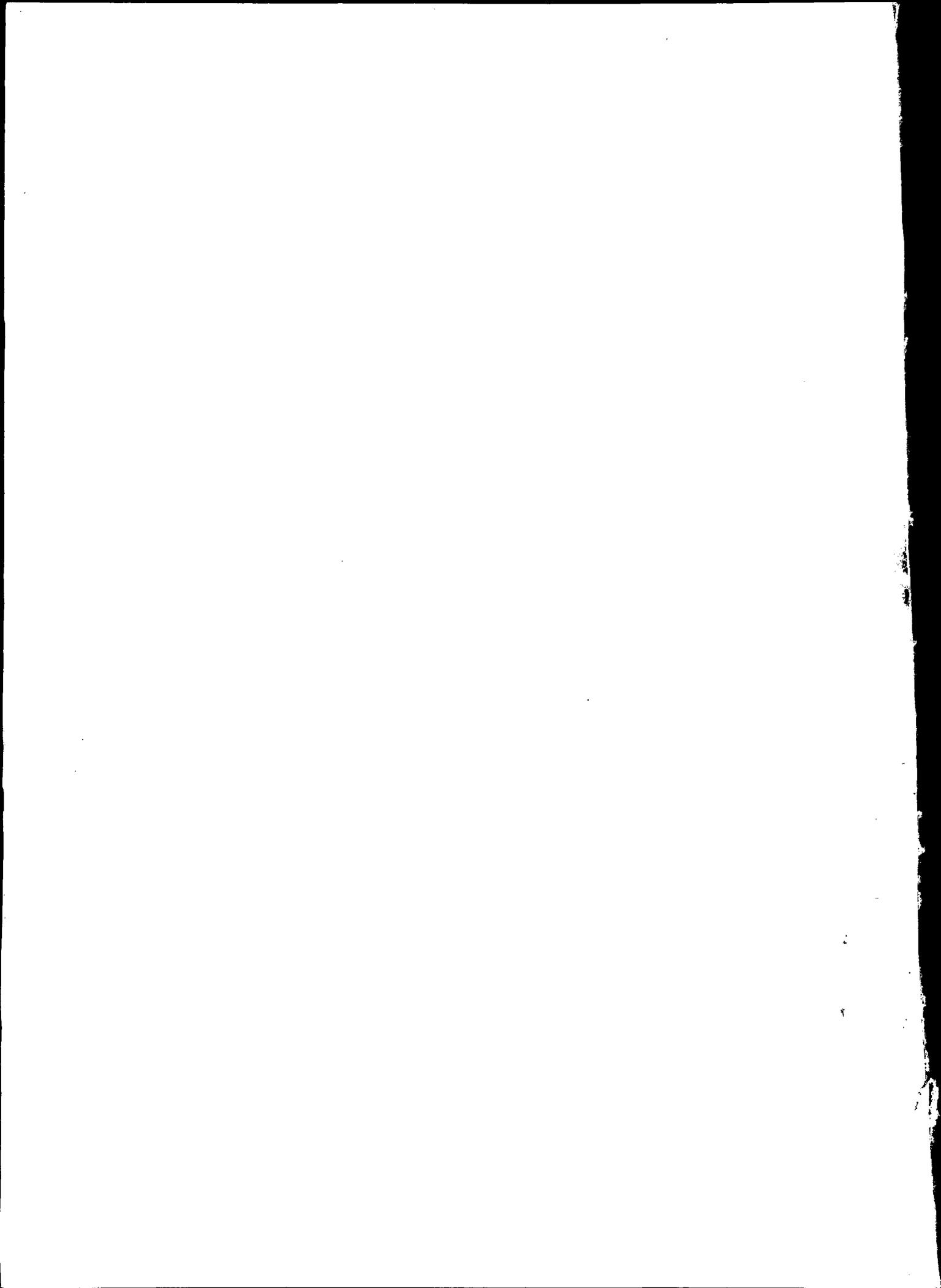
## AGRADECIMIENTO

A las personas que en diferente forma colaboraron con la realización de ésta tesis, especialmente al Lic. Elfego Rolando López G., cuyo apoyo hizo posible efectuar el presente estudio.

Al Departamento de Análisis aplicado por proporcionarme sus instalaciones, equipo y reactivos para la realización de los ensayos correspondientes a la presente investigación.

A Walter Reynaldo Fabián Grijalva por su ayuda y colaboración para la realización del presente trabajo.





1.

## RESUMEN

El estudio realizado en el presente trabajo de investigación consistió en la evaluación de la calidad de polvos en sobres a base de Acido Acetil Salicílico, los cuales se muestrearon en establecimientos farmacéuticos de la ciudad capital. Las pruebas desarrolladas fueron: variación de peso, uniformidad de contenido, propiedades físicas, porcentaje de agua, hermeticidad, ausencia de ácido salicílico, identificación y cuantificación de principio activo.

El estudio se realizó con el objeto de determinar si las 3 muestras de cada marca constituida por 20 sobres cada muestra a base de Acido Acetil Salicílico, cumplen con las especificaciones de calidad físico químicas que exige la U.S.P. XXII y la Farmacopea Internacional.

Con relación a la variación de peso, propiedades organolépticas y uniformidad de contenido, las muestras analizadas cumplen con el requerimiento establecido.

Los valores medidos para el porcentaje de agua y cuantificación también se encuentran dentro de los límites requeridos por la U.S.P. XXII.

Referentes a las pruebas de identificación y ausencia de Acido Salicílico poseen las características de coloración establecidas por la Farmacopea.

La prueba de hermeticidad, de las 4 marcas analizadas, solo el 25 % cumplen con la especificaciones indicadas.

De las 4 marcas analizadas, solo el 25 % cumple con el ensayo de cuantificación de principio activo.

Por lo tanto se debe optimizar el control de calidad de los analgésicos en polvo a base de Acido Acetil Salicílico que se comercializan en los establecimientos farmacéuticos de la ciudad capital.

2.

### INTRODUCCION

Actualmente en Guatemala, se expenden analgésicos en polvo en forma de sobres, estos medicamentos presentan algunos problemas de calidad y la industria farmacéutica tiene la responsabilidad de velar para que los productos cumplan con requerimientos de pureza, estabilidad, propiedades físico químicas y seguridad, para que las personas que lo consumen reciban medicamentos seguros y confiables .

Los analgésicos en forma de sobres, son polvos que se dispersan fácilmente cuando se mezclan con agua o líquidos y son destinados para uso oral o tópico, actualmente estos medicamentos son de uso continuado y popular, debido al bajo costo y así mismo se comercializan libremente en el mercado. Como sucede con todos los productos farmacéuticos, los analgésicos en polvo deben cumplir con los requisitos mínimos de calidad establecidos por la Farmacopeas Oficiales, así mismo deben someterse a pruebas específicas de calidad y de empaque para evitar alteraciones en el principio activo y errores de dosificación.

La mayoría de estos medicamentos pueden obtenerse fácilmente, debido a que son populares y se ofrecen en gran número de preparados sin embargo los especialistas en farmacología enfatizan que son drogas que requieren administrarse con los mismos requerimientos que cualquier otro agente farmacológico potencialmente peligroso.

En esta investigación se evaluó la calidad de analgésicos en polvo en forma de sobres a base de Acido Acetil Salicílico según la Farmacopea de los Estados Unidos, por sus siglas en inglés U.S.P. XXII.

Elaborar un producto farmacéutico no es una tarea fácil. Ni aun los más completos controles de calidad en un producto ya terminado sería suficientes para proteger al paciente con toda certeza de daños debido a errores en la producción, que pueden ser evitados únicamente teniendo condiciones apropiadas de manufactura y controles de calidad en todas y cada una de las etapas que conforman el proceso de producción. Es importante también la estabilidad de los productos, ésto se refiere al lapso de la preparación en que los medicamentos mantienen sus caracteres de pureza, potencia y eficacia, teniendo que conservar condiciones de estabilidad química, física, microbiológica, terapéutica y toxicológica.

El control de calidad de medicamentos debe cumplir con los requisitos de calidad de: identidad, pureza, eficacia y seguridad.

Se evaluó si los analgésicos en polvo distribuidos en establecimientos farmacéuticos de la ciudad capital cumplen con las propiedades que garanticen su calidad mediante evaluación de propiedades físico químicas de sus constituyentes y alteraciones a nivel de producto y empaque.

El Acido Acetil Salicílico es un polvo de color blanco muy soluble en agua, insípido que posee propiedades analgésicas y antipiréticas.

Se eligió este principio activo, por ser el que más se comercializa en Guatemala, como analgésico, lo cual se constató por la información obtenida en el Departamento de Control de Medicamentos de la Dirección General de Servicios de Salud.

3.

### ANTECEDENTES

Durante la formación profesional como químicos farmacéuticos se hace énfasis en la importancia del control de calidad durante los procesos de manufactura de un producto farmacéutico; es decir desde la adquisición de materia prima, hasta la obtención del producto terminado, así como también estudios de estabilidad.

La síntesis del Acido Salicílico y del Acido Acetil Salicílico (Aspirina), marcó el punto de partida para el estudio e investigación de los analgésicos. (1, 2, 3.).

Actualmente por el uso común de los analgésicos en polvo en forma de sobre, son elaborados ampliamente por su alta demanda. (5, 9).

Existen algunos estudios sobre este grupo de medicamentos; la mayor parte se refieren a forma de tabletas y polvos, y por ende éstas son las formas farmacéuticas que atraen el mayor interés de los investigadores. (10, 11).

La Aspirina soluble ha sido también estudiada y evaluada con frecuencia, ésta es la sal de calcio de la Aspirina. Es un polvo blanco, insípido, muy soluble en agua. Como resultado de su uso en 60 casos, se concluye que posee valor terapéutico idéntico a la Aspirina. (12).

El Acido Acetil Salicílico tiene reacción ácida al tornasol; se disuelve rápidamente en los álcalis que lo saturan primero y lo descomponen después dando una mezcla de acétato alcalino y de salicilato alcalino.

El Acido Acetil Salicílico es estable al aire seco; en aire húmedo se hidroliza gradualmente a ácidos acético y salicílico. (6).

En algunos estudios la presencia de Acido Acetil Salicílico se ha determinado por valoración alcalimétrica.

Existen algunos trabajos en los que se realiza la determinación de Aspirina en polvo. Se pesa una porción de polvo fino y se extrae con éter, la solución éterea se filtra en una cápsula de porcelana previamente pesada y se evapora a sequedad, se obtiene el nuevo peso. (13).

El residuo de Aspirina, debe responder a los siguientes ensayos de identificación:

- a.- Con Acido Nítrico Concentrado: Color amarillo que obscurece gradualmente;
- b.- Con Reactivo de Froede: Coloración púrpura inmediatamente.
- c.- Con Acido Sulfúrico-Formaldehído: Color rosa después de uno o dos minutos;
- d.- Con Hidróxido de Sodio Concentrado: Ningún cambio de color. (14, 15).

La interpretación de los trabajos consultados permite concluir que conforme la evolución de la tecnología, este tipo de análisis (identificación, determinación, valoración,

separación de analgésicos), puede llevarse a cabo de una manera rápida y exacta, mediante la aplicación de métodos más avanzados.

Existe información de diferentes autores en distintos países, pero todos con el mismo propósito: Analizar las formas farmacéuticas más comunes de los analgésicos en polvo, y también las distintas combinaciones y asociaciones que se encuentran. (13).

Generalmente el material de los sobres de los analgésicos en polvo son laminados de celofán, papel parafinado, etc., conocidos también como papeles, cartas, etc., son administraciones de dosis individuales en pequeños paquetes, originalmente de papel. Para confeccionar esta forma posológica, se debe completar primero la composición del polvo y luego se dividirá, repartiendo en trozos rectangulares, de modo tal que cada uno reciba la cantidad que corresponde a una dosis prescrita de fármaco.

Como los sobres siguen utilizándose en muchas localidades se están empleando materiales más resistentes e impermeables como laminados de celofán, papel parafinado, aluminio o de material polilaminados. Con tal finalidad son útiles algunos tipos de papel glaseado o "manteca" hojas de aluminio o de plásticos varios, prensados de papel más plástico, papel aluminio-vinílico, etc.; es común también a partir de plástico extraído en forma tubular y de un diámetro adecuado, preparar pequeños receptáculos que una vez llenados

con el polvo, se cierran por medio de soldaduras térmicas,  
con mordaza caliente o bien por un flujo de alta frecuencia.

(7).

4.

JUSTIFICACIONES

Los analgésicos y/o antipiréticos, son los productos farmacéuticos más empleados, de bajo costo y uso popular, por lo que es necesario someterlos a un control de calidad, a fin de asegurar al público consumidor que los analgésicos en polvo (sobres), cumplan con requerimientos físico químicos y farmacológicos, que hagan seguro y eficaz su uso. Así mismo, dichos productos deben cumplir con los requisitos de calidad U.S.P. XXII. (10).

Los analgésicos en polvo (sobres), deben someterse a pruebas específicas para evitar que productos fuera de especificación lleguen al consumidor, por lo que es necesario someterlos a un control adecuado para asegurar la calidad y estabilidad de los mismos.

Es importante el presente estudio para obtener información científica y que la misma pueda ser utilizada por las autoridades de salud para hacer eficiente el control de analgésicos en polvo en forma de sobres distribuidos en establecimientos farmacéuticos de la ciudad capital.

5.

OBJETIVOS

5.1. General:

Determinar si las muestras a base de Acido Acetil Salicílico en sobres, cumplen con las especificaciones de calidad físico químicas, según la U.S.P. XXII. y la Farmacopea Internacional.

5.2. Específicos:

5.2.1.- Recopilar información científica que oriente a las autoridades de salud para optimizar los sistemas de control para éstos productos.

5.2.2.- Establecer si los polvos a base de Acido Acetil Salicílico en sobres, poseen la calidad deseada como todo producto medicinal.

6. HIPOTESIS

Los analgésicos en polvo a base de Acido Acetil Salicílico distribuidos en la ciudad de Guatemala no cumplen con las especificaciones de calidad establecidas por la U.S.P. XXII. y Farmacopea Internacional y carecen de empaque adecuado.

7.

MATERIALES Y METODOS

7.1.- Universo de trabajo:

Constituido por los analgésicos en polvo a base de Acido Acetil Salicílico (monofármaco) en sobres que se distribuyen en Guatemala.

Se analizaron cuatro marcas que a la fecha se encuentran registradas en el Departamento de Control de Medicamentos de la Dirección General de Servicios de Salud. La toma de la muestra se efectuó por triplicado en farmacias de la ciudad capital, lo que hizo un total de 12 muestras constituidas por 20 sobres cada una.

7.2.- MEDIOS:

7.2.1.- Recursos Humanos:

Prof. Hugo René Chew Martínez. Autor.

Lic. Elfego Rolando López G. Asesor.

7.2.2.- Recursos Materiales:

7.2.2.1.- Instalaciones:

Los análisis se realizaron en las instalaciones del Laboratorio del Departamento de Análisis Aplicado de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

7.2.2.2.- Cristalería:

Ampollas de separación de 100 y 200 cc  
Balones aforados de 100, 200, 250, 500 y 1000 cc.

Beakers de 50, 250, 400, y 1000 cc.

Buretas de 25 y 50 cc.

Cápsulas de porcelana.

Embudos

Erlenmeyers de 250 cc

Mortero con pistilo pequeño

Pipetas graduadas de 5 y 10 cc

Pipetas volumétricas de 10, 25 y 50 cc

Probetas de 5, 10, 25, 50, 100 y 250 cc

Tubos de Nessler de 50 cc

Varillas de vidrio

Vidrios de reloj y equipo general de laboratorio de análisis.

7.2.2.3.- Equipo:

Balanza analítica

Bomba de vacío

Desecadora

Estufas

Horno

Potenciómetro

Baños de maría

Papel filtro

Pinzas para bureta

Selladora

Soportes

7.2.2.4.- Reactivos

Acetona

Acido nítrico

Acido acético concentrado

Acido clorhídrico (distintas concentraciones)

Acido salicílico

Acido sulfúrico (distintas concentraciones)

Acido sulfhídrico

Amoniaco

Azul de Metileno

Cloroformo

Cloruro férrico

Etanol al 95 %

Eter sulfúrico

Fenolftaleína

Hidróxido de sodio (distintas concentraciones)

Nitrobenzaldehído

Sulfato férrico

7.3.- Procedimiento:

Para realizar el presente análisis se utilizaron los ensayos analíticos correspondientes, descritos en la Farmacopea de los Estados Unidos (U.S.P. XXII).

7.3.1.- Análisis Físico:

7.3.1.1.- Variación de Peso:

Pesar veinte sobres individualmente, los límites aceptables corresponden al valor promedio  $\pm 10\%$  . (16, 17, 19).

7.3.1.2.- Uniformidad de Contenido:

Analizar 10 sobres individualmente; colocar las muestras en forma individual en un beaker, agregar 50 ml de hidróxido de sodio 0.5 N hervir durante 5 minutos, agregar fenolftaleína SI y titular el exceso de hidróxido de sodio con solución 0.5 N de ácido sulfúrico. El promedio del contenido neto de los sobres evaluados no debe ser menor que el de la cantidad expresada en la etiqueta (6).

7.3.1.3.- Apariencia visual:

Polvo o gránulo no compacto, suelto, con fluidez.

7.3.1.4.- Olor:

Inodoro.

7.3.1.5.- Sabor:

Amargo.

7.3.1.6.- Porcentaje de Agua:

Desecar sobre sílica gel por 5 horas a temperatura ambiente hasta peso constante. No debe perder más del 1.0 % (21).

7.3.1.7.- Hermeticidad:

Sumergir completamente 10 sobres en solución 0.1 % m/v de azul de metileno en un vaso de precipitados. Colocar el vaso en una bomba de vacío lentamente hasta un diferencial de 380 mm.

Observar si aparecen burbujas en la solución después de obtener el vacío indicado, mantenerlo por un minuto y enseguida introducir lentamente aire a la bomba.

No debe observarse ninguna burbuja antes de alcanzar 380 mm de mercurio, ni introducirse colorante en el sobre (6, 20).

7.3.2.- Análisis Químico:

7.3.2.1.- Preparación de la muestra:

Pesar el contenido de veinte sobres de cada marca y mezclar homogeneamente.

-- Ausencia de Acido Salicílico:

Disolver 0.2 gr. del polvo obtenido en la sección de preparación de la muestra en 2 ml de etanol 95 % en un tubo de Nessler, diluir con agua hasta 50 ml , añadir 1 ml de sulfato férrico amónico ácido SR, mezclar y dejar en reposo durante un minuto; el color violeta que aparece no debe ser más intenso que el que se obtiene cuando se añade 1 ml de sulfato férrico amónico ácido SR a una mezcla de 1 ml de una solución de 0.01 % de Acido Salicílico R, 2 ml de etanol 95 % R y agua suficiente para completar 50 ml, todo ello en un segundo tubo

Por lo tanto no debe haber cambio de color.

7.3.2.2.- Identificación:

-- Acido Acetil Salicílico:

Calentar 100 mg de la muestra en 10 ml de agua, durante varios minutos, enfriar y agregar 1-2 gotas de cloruro férrico, aparece un color rojo-violeta que no se modifica al agregar alcohol. (21, 22, 23, 24).

Hervir durante 3 minutos 200 mg de la muestra con 4 ml de hidróxido de sodio, enfriar y agregar 5 ml de ácido sulfúrico. Se forma un precipitado blanco cristalino. Filtrar.

Calentar el filtrado obtenido en el ensayo anterior, con 2 ml de alcohol y 2 ml de ácido sulfúrico, se forma acetato de etilo, perceptible por su olor. Proceder con precaución. (18, 21, 22).

7.3.2.3.- Valoración de Acido Acetil Salicílico:

Colocar 1.5 gr. de la muestra en un beaker, agregar 50 ml de solución 0.5 N de hidróxido de sodio, hervir la mezcla durante 10 minutos, agregar fenolftaleína SI, titular el exceso de hidróxido de sodio con solución 0.5 N de ácido sulfúrico. Hacer una determinación en blanco, efectuar las correcciones necesarias. Cada ml de solución 0.5 N de hidróxido de sodio equivale a 45.04 gr de  $C_9H_8O_4$  (20).

#### 7.4.- Diseño de Investigación

##### 7.4.1.- Tipo de Muestreo

Por conveniencia.

EL muestreo para el análisis efectuado en el presente estudio, no incluye los números de lote debido a que las muestras fueron adquiridas directamente en farmacias de la ciudad capital y de acuerdo al diseño experimental, se considero que no sería necesario. Por lo que, los resultados y las conclusiones de este estudio se limitan a la muestra analizada.

La toma de la muestra se efectuó por triplicado en farmacias de la ciudad capital, lo que hizo un total de 12 muestras constituidas por 20 sobres cada una.

El muestreo se realizó por medio de un diseño estratificado muestreando un porcentaje proporcional al total seleccionado al azar en las farmacias.

##### 7.4.2.- Análisis de Resultados

Se utilizó Estadística Descriptiva para presentar los resultados obtenidos.

8.

**RESULTADOS****TABLA # 1:**

A continuación se presentan los promedios de los resultados obtenidos de las 3 muestras por marca analizada.

Ver anexos, tablas de las muestras por marca.

**Marca P-1**

ENSAYOS	EXPERIMENTAL	TEORICO
Variación de Peso	3.0265 grs. *	2.70 - 3.30 grs
Uniformidad de Contenido	3.01 grs, 97.40% *	85% - 115%
Apariencia Visual	Polvo no compacto con fluidez (+) *	Polvo no compacto, granulo con fluidez
Olor	Inodoro (+) *	Inodoro
Sabor	Amargo (+) *	Amargo
Porcentaje de Agua	0.46 % (+) *	No mayor del 1%
Hermeticidad	No cumple, se ** mancha el polvo (-)	No debe introducir colorante en sobres
Ausencia de Acido Salicílico	Coloración azul débil (+) *	No debe aparecer coloración azul
Identificación de Aspirina	Pdo. blanco, olor a acetato de etilo	Pdo. blanco, olor a acetato de etilo
Cuantificación	304.44 mg 94.48 % (+) *	90% - 110%

\* (+) Cumplen con las especificaciones

\*\* (-) No cumplen con las especificaciones

TABLA # 2:

## Marca P-2

ENSAYOS	EXPERIMENTAL	TEORICO
Variación de Peso	2.9533 grs. *	2.70 - 3.3 grs
Uniformidad de Contenido	3.0105 grs 100.32 % (+) *	85% - 115%
Apariencia Visual	Polvo no compacto con fluidez (+) *	Polvo no compacto, granulo con fluidez
Olor	Inodoro (+) *	Inodoro
Sabor	Amargo (+) *	Amargo
Porcentaje de Agua	0.44 % (+) *	No mayor del 1%
Hermeticidad	Si cumple, no mancha el polvo (+) *	No debe introducir colorante en sobres
Ausencia de Acido Salicílico	Coloración azul débil (+) *	No debe aparecer coloración azul
Identificación de Aspirina	Pdo.blanco, olor a acetato de etilo	Pdo. blanco, olor a acetato de etilo
Cuantificación	501.08 mg 100.21 % (+) *	90% - 110%

\* (+) Cumplen con las especificaciones

\*\* (-) No cumplen con las especificaciones

TABLA # 3:

## Marca P-3

ENSAYOS	EXPERIMENTAL	TEORICO
Variación de Peso	2.293 grs. *	1.70 - 2.3 grs
Uniformidad de Contenido	1.8956 grs 80.16 % (-) **	85% - 115%
Apariencia Visual	Polvo no compacto con fluidez (+) *	Polvo no compacto, granulo con fluidez
Olor	Inodoro (+) *	Inodoro
Sabor	Amargo (+) *	Amargo
Porcentaje de Agua	0.86 % (+) *	No mayor del 1%
Hermeticidad	No Determinado	No debe introducir colorante en sobres
Ausencia de Acido Salicílico	Coloración azul débil (+) *	No debe aparecer coloración azul
Identificación de Aspirina	Pdo. blanco, olor a acetato de etilo	Pdo. blanco, olor a acetato de etilo
Cuantificación	489.29 mg 88.74 % (-) **	90% - 110%

\* (+) Cumplen con las especificaciones

\*\* (-) No cumplen con las especificaciones

TABLA # 4:

## Marca P-4

ENSAYOS	EXPERIMENTAL	TEORICO
Variación de Peso	2.259 grs.	1.70 ± 2.3 grs
Uniformidad de Contenido	1.9230 grs 82.15 % (-) **	85% - 115%
Apariencia Visual	Polvo no compacto con fluidez (+) *	Polvo no compacto, granulo con fluidez
Olor	Inodoro (+) *	Inodoro
Sabor	Amargo (+) *	Amargo
Porcentaje de Agua	0.96 % (+) *	No mayor del 1%
Hermeticidad	No Determinado	No debe introducir colorante en sobres
Ausencia de Acido Salicílico	Coloración azul débil (+) *	No debe aparecer coloración azul
Identificación de Aspirina	Pdo. blanco, olor a acetato de etilo	Pdo. blanco, olor a acetato de etilo
Cuantificación	487.30 mg 88.83 % (-) **	90% - 110%

\* (+) Cumplen con las especificaciones

\*\* (-) No cumplen con las especificaciones

9.

DISCUSION DE RESULTADOS

Los resultados obtenidos, durante los ensayos realizados a las muestras de cada marca de Acido Acetil Salicílico en polvo en forma de sobres, indican que en relación a las pruebas de identificación y ausencia de Acido Salicílico, todas las muestras poseen las características de coloración y precipitados requeridas, por lo que se demuestra que se trata de la substancia en estudio. En lo que respecta a propiedades organolépticas, como olor, sabor y apariencia visual, cumplen con lo establecido por la U.S.P. XXII.

(Tablas # 1, 2, 3, 4. Anexos).

En el análisis de variación de peso, se determinó que las muestras analizadas están dentro de los límites, especificados por la monografía, aunque se debe resaltar que en la marca P-4, la variación cae justamente dentro del límite superior.

En cuanto a la prueba de porcentaje de agua todas las muestras analizadas cumplen con el porcentaje admitido por la U.S.P. XXII.

Con relación a la prueba de sellado solo se realizó a las muestras de las marcas P-1 y P-2, ya que al resto de muestras (marcas P-3 y P-4), no fue posible realizarles este análisis, por el material de empaque que presentaron; sin embargo, en el porcentaje de humedad especialmente en las marcas P-3 y P-4 los resultados estan muy cercanos a los límites. Asi mismo la prueba de sellado solo la cumple una de las marcas. En lo que respecta a las fechas de vencimiento de

dichos productos las marcas P-1 y P-2 cumplen con lo establecido según normas Coguanor, y las marcas P-3 y P-4 no especifican fecha de vencimiento.

Las muestras correspondientes a la marca P-1 no pasaron la prueba, debido a que el polvo adquiere coloración azul con la introducción del colorante dentro del sobre; las muestras identificadas como P-2 son las únicas que cumplen con la prueba establecida para sellado.

En lo que respecta a las muestras de las marcas P-1 y P-2, son las únicas que cumplen con el límite de principio activo y con el ensayo de uniformidad de contenido, por lo que se puede deducir que dichas muestras son aceptadas químicamente, no así las muestras de las marcas P-3 y P-4 que no cumplen con dichos ensayos, debido a que el valor teórico de uniformidad de contenido esta en el rango de 85% al 115%, mientras que los valores experimentales de la marca P-3 son 80.16% y la marca P-4 es 82.15%, mientras que los valores teóricos de cuantificación estan en el rango del 90% al 110% y los valores experimentales de la marca P-3 esta en 88.74% y de la marca P-4 está en 88.83%, por lo que se determina que no cumple con dichos ensayos.

(Tablas # 1, 2, 3, 4. Anexos)

En el análisis de los requisitos generales de empaque, establecidos por la Dirección General de Servicios de Salud y normas Coguanor, las marcas P-1 y P-2 cumplen con dichas especificaciones, las cuales son: el nombre del producto, cantidad o contenido, forma farmacéutica, nombre genérico debajo del nombre comercial por tratarse de productos monofármacos, laboratorio, número de lote y fecha de vencimiento, fórmula declarada por unidad posológica, posología o dosificación, vía de administración, modalidad de venta, número de registro sanitario, farmacéutico responsable, país de origen, mantengase fuera del alcance de los niños, indicaciones y contraindicaciones. No así las marcas P-3 y P-4 que no especifican el número de lote, fecha de vencimiento y el nombre genérico debajo del nombre del nombre comercial por tratarse de productos monofármacos que según, el departamento de control de medicamentos de la Dirección General de Servicios de Salud y las normas Coguanor, deben observarse.

10.

CONCLUSIONES

- 10.1.- En los ensayos efectuados a las marcas seleccionadas, con relación a identificación, propiedades organolépticas, variación de peso, y ausencia de Acido Salicílico, el 100% de las muestras cumplen con las especificaciones de la U.S.P. XXII.
- 10.2.- Con relación al ensayo de hermeticidad, el 50 % cumple con esta prueba, ya que no se realizó dicho ensayo a las otras marcas, por no poseer el tipo de empaque que permita efectuar esta prueba.
- 10.3.- El 100 % de las marcas analizadas cumplen con el ensayo de contenido de humedad, aunque los valores obtenidos están muy cercanos a los límites establecidos por U.S.P. XXII.
- 10.4.- El 50 % de las marcas analizadas cumplen con los niveles de cuantificación y uniformidad de contenido para el principio activo.
- 10.5.- El 50% de las marcas analizadas cumple con todas las especificaciones requeridas para este tipo de forma farmacéutica.

10.6.- El 50 % de las marcas analizadas cumplen con los requerimientos generales de información que deben incluir los empaques de productos farmacéuticos, según el Departamento de Control De Medicamentos de la Dirección General de Servicios de Salud y la norma Coguanor para etiquetado de empaque.

11.

RECOMENDACIONES

- 11.1.- A las autoridades de salud que regulan el registro y comercialización de medicamentos, efectuar controles sistematicos y periódicos, para vigilar el cumplimiento de las especificaciones de los productos farmacéuticos que se manufacturan en Guatemala.
- 11.2.- A los profesionales farmacéuticos responsables de la formulación, registro y producción de medicamentos, cumplir con las normas requeridas y autorizadas para legalizar y distribuir productos farmacéuticos en Guatemala.

12.

REFERENCIAS

- 12.1.- Bevan J. Fundamentos de Farmacología. 2a. ed.  
México; Harla, 1982. 825 p. (p. 294-298).
- 12.2.- Scherer J. Introducción a la Farmacología Clínica.  
2a. ed. México; Harla, 1985. 451 p.
- 12.3.- Eichegrun A. "History Of Aspirin" , Chemical  
Abstract, volumen 45, Art. # 1301a. U.S.A. 1957.
- 12.4.- Goodman L, Gilman A, Bases Farmacológicas de la  
Terapéutica. 6a. ed. México; Interamericana, 1986.  
1472 p. (p. 256-265).
- 12.5.- Ritcher J, and M. Solle, Assay, Storage, etc., of  
Aspirin , Chemical Abstract, Volumen 53, Art # 1441h.  
U.S.A. 1958.
- 12.6.- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 6a. ed.  
México; 1992. 1576 p. (p. 59-61, 103-106, 1988-1990).
- 12.7.- Helman J. Farmacotecnia Teórica y Práctica , Tomo VI.  
3a. ed. México; Continental 1982. 1970 p.
- 12.8.- Hoover J.E. Dispensing Of Medication. Eighth Edition.  
U.S.A. 1976. Mack Publishing Company 654 p.
- 12.9.- Wenddlandt W., and L.W. Collins, "Identification of  
Nonprescription Internal Analgesics By thermal  
Analysis" . Chemical Abstract, Volumen 82,  
Art. #47805z. U.S.A. 1975.
- 12.10.- Liere AM. Control de Calidad de Analgésicos  
Populares. Guatemala, Universidad de San Carlos  
(Tesis de Graduación, Facultad de Ciencia Químicas y  
Farmacia). 1980.

- 12.11.- Pérez. García, LD. Control de Calidad de Materia Prima para Productos Farmacéuticos Distribuidos en Guatemala bajo Calidad U.S.P. Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de Graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). 1991.
- 12.12.- Gradowska I. and Others. "Determination of Drug Mixture Components". Chemical Abstract, Volumen 83, Art. # 185432e. U.S.A. 1975.
- 12.13.- Gaeesler WG. "Determination Of Aspirin in Powders" Chemical Abstract, Volumen 11 Art. # 2714. USA. 1917.
- 12.14.- Rapaprot LI. "Determination Of Aspirin in Powders. Mixtures". Chemical Abstract, Volumen 45 Art # 5370e. U.S.A. 1957.
- 12.15.- The United States Pharmacopeia . Nineteenth revision. Mack Publishing Company, U.S.A. 1975. 824 p. (p. 59, 421, 670, 772).
- 12.16.- Colombo B. "Control Of Physical Properties in Pharmaceutical forms" . 1a. ed. Organizzazione Editoriales Farmacéutica, Italia; 1976. 223 p. (p. 22, 54, 112-113, 135-139, 159-163, 183, 202, 205, 221).
- 12.17.- The United States Pharmacopeia. twenty second revisión Mack Publishing Company. U.S.A. 1991. 1269 p. (p. 111-117).

- 12.18.- The United States Pharmacopeia, twenty first revision Mack Publishinh Company. U.S.A. 1989. 975 p. (p. 76-79).
- 12.19.- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 5ta. ed. México. 1988. Secretaría de Salud. Comisión Permanente de la Farmacopea de lo Estados Unidos Mexicanos. 1521 p. (p. 501-503).
- 12.20.- Farmacopea Internacional. 3ra. ed. Volumen 2. Normas de Calidad. Organización Mundial de la Salud. 1983. 378 p. (p. 21-22, 31-32).
- 12.21.- Brithish Pharmacopeia. Medicines Comissión. England, 1973. 691 p.
- 12.22.- Especificaciones para la Inspección de la Calidad de las Preparaciones Farmacéuticas. Farmacopea Internacional. 2da. ed. Organización Mundial de la Salud. Suiza 1970.
- 12.23.- Farmacopea Europea. 2da. ed. Parte II. Volumen 4. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. (p. 309-311).
- 12.24.- Official Method of Analysis of the Association of Official Analytical Chemist. (A.O.A.C.). Tenth edition, 1975. 967 p. (p. 682-687).
- 12.25.- Ministerio de Sanidad y Consumo de España, Información de Medicamentos. U.S.P.D.I. Tomo I. 3ra. ed. España. Einsa, 1989. (p. 1910-1932).

- 12.26.- Irving. Antillón LR. "Estudios de Técnicas para el Control de la Calidad de los Productos Elaborados por la Droguería Nacional". Universidad de San Carlos, Guatemala. 1976. 90 p. (p. 13-20).
- 12.27.- Taracena. Rios ME. "Estudios de Técnicas para el Control de la Calidad de los Productos Elaborados por la Droguería Nacional". Universidad de San Carlos, Guatemala. 1976. 85 p. (p. 13-18, 59-60).
- 12.28.- Centro de Información de Medicamentos. CEGIMED. Licda. Beatriz Batres de Jiménez.
- 12.29.- División. Registro y Control de Alimentos y Medicamentos. Licda. Claudia Corado y Licda. Ericka Cohobón.

13.

ANEXOS

13.1.- Acciones Farmacológicas del Acido Acetil Salicílico:

Analgésica:

Los salicílatos producen analgesia a través de una acción periférica bloqueando la formación del impulso del dolor y a través de una acción central posiblemente localizada en el hipotálamo. La acción periférica puede predominar y probablemente implica la inhibición de la síntesis y/o acciones de otras sustancias que sensibilizan a los nociceptores al estímulo mecánico o químico.(4).

Antiflamatoria:

Los salicílatos actúan periféricamente en el tejido inflamado inhibiendo probablemente la síntesis de prostaglandinas y, posiblemente la síntesis y/o acciones de otros mediadores de la respuesta inflamatoria.

Antipirética:

Puede producir antipiresis al actuar sobre el centro regulador del calor en el hipotálamo que produce una vasodilatación periférica, dando lugar a un mayor flujo sanguíneo en la piel, sudor y pérdida.

Antireumática:

Actúa a través de mecanismos analgésicos y antiinflamatorios. (4)

Inhibidor de la Agregación Plaquetaria:

El ácido acetil salicílico afecta a la función plaquetaria, inhibiéndola encima prostalandina ciclooxigenasa en las plaquetas y por tanto impide la formación del agente agregante tromboxano A .

13.2.- Contraindicaciones:

Pacientes que posean sensibilidad a los salicilatos.

La sensibilidad cruzada entre el ácido acetil salicílico y otros analgésicos antiinflamatorios no esteroideos que dan lugar a reacciones cutáneas o broncoespásticas puede eliminarse si el paciente se somete a un proceso de sensibilización diseñado para restablecer la tolerancia al ácido acetil salicílico.

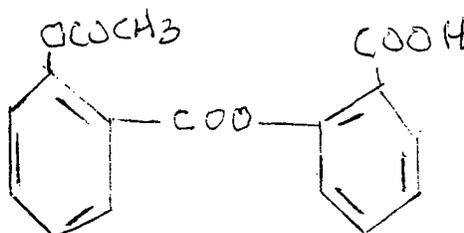
En el embarazo, en el primer trimestre los salicilatos atraviesan fácilmente la placenta, produciendo defectos congénitos, incluyendo fisura de la columna vertebral y del cráneo; fisuras faciales, defectos oculares, y mal formaciones del sistema nervioso central.

Para el tercer trimestre de embarazo dosis elevadas de salicilatos puede producir daño o muerte del feto.

En pacientes pediátricos el ácido acetil salicílico puede estar asociado al Síndrome De Reye con enfermedades febriles agudas, especialmente gripe y varicela. (4).

13.3.- Características del Acido Acetil Salicílico

- Acido Acetil Salicílico
- Analgésico y Antipirético
- Fórmula Química



- Polvo blanco insoluble en agua, pero soluble en solventes orgánicos como alcohol y éter. (8).
- El Acido Acetil Salicílico posee propiedades analgésicas y antipiréticas, alivia ciertos dolores especialmente el que nace en estructuras somáticas como músculos, articulaciones, nervios, dolores dentarios y cefaleas. La acción analgésica dura de 10-15 min. de la ingestión.

La acción antipirética se debe a la disminución de la temperatura corporal.

- Indicaciones para el alivio del dolor y la fiebre en procesos infecciosos, catarro, gripe, manifestaciones musculares, alivio de dolores de artritis, lumbago y ciática, reumatismo, dolores de dentición.
- Contraindicado en personas sensibles a los salicilatos, insuficiencia renal y hepática, no utilizarse en influenza ni varicela ya que su uso es asociado al Síndrome de Reye en niños menores de 14 años, debe utilizarse con precaución en pacientes con presencia de úlcera péptica. (6).

- Reacciones Secundarias, tales como nerviosismo mareos e insomnio, náuseas, vómitos, dolor hepigrástico hicterisia y daño renal.
- Dosis: 1-2 sobrecitos cada 3-4 hrs. (6).

#### 13.4.- Forma Farmacéutica

- Polvos: Son preparaciones farmacéuticas sólidas consistentes en un granulado seco, o en partículas sólidas discretas, cuyo tamaño varía en un rango de muy fino a grueso. Sus ingredientes, algunas veces mezclados con excipientes, aparecen como partículas microscópicas.

Los polvos solubles se dispersan fácilmente cuando se mezclan con líquidos acuosos y forman una solución usualmente destinada para uso oral o tópico para administración parenteral. (25).

#### 13.5.- Ventajas y Desventajas

Entre las ventajas de esta forma farmacéutica estan: bajo costo del producto, uso popular, fácil absorción facilidad de administración, flexibilidad, estabilidad, actividad y versatilidad posológica.(26)

Entre las desventajas tenemos: empaque inadecuado errores en dosificación, da problemas de posología.

#### 13.6.- Características de la Forma Farmacéutica

Caja de 20 sobres, con polvo fino cristalino de color blanco, olor carecterístico con un peso neto de  $2.00 \pm 0.10$  grs. Generalmente los sobres son de material simple, de celofan, de papel polilaminados.

13.7.- Propiedades Físico-Químicas del ASA

Cristales normalmente en forma de agujas de color blanco o polvo cristalino de color blanco, inodoro ó con un ligero olor. Estable al aire seco; en aire húmedo se hidroliza gradualmente a ácido acético y ácido salicílico. Poco soluble en agua; fácilmente soluble en alcohol, soluble en cloformo y éter.

Con solución de Cloruro Férrico forma intensa coloración violeta.

Fórmula Empírica:  $C_9H_8O_4$

Fórmula Molecular: 180.16

Temperatura de Fusión: 143°C

Ph: 3.5 (25).

13.8.- Polvos (P)

P-1

Acido Acetil Salicílico (Aspirina)	0.5 grs
Azúcar (Excipiente)	1.5 grs

P-2

Acido Acetil Salicílico (Aspirina)	0.5 grs
Azúcar (Excipiente)	1.5 grs

P-3

Acido Acetil Salicílico (Aspirina)	0.5 grs
Sucrosa (Excipiente)	2.0 grs

P-4

Acido Acetil Salicílico (Aspirina)	0.5 grs
Azúcar (Excipiente) c.s.p.	2.0 grs

(29).

TABLA # 1:

Resultados obtenidos de las tres muestras

Marca P-1

ENSAYOS	MUESTRA 1	MUESTRA 2	MUESTRA 3
Variación de Peso	3.0139 grs	3.0165 grs	3.0491 grs
Uniformidad de Contenido	3.02 grs 95.40 %	3.00 grs 100.0 %	3.01 grs 97.40 %
Apariencia Visual	polvo no compacto	polvo no compacto	polvo no compacto
Olor	Inodoro	Inodoro	Inodoro
Sabor	Amargo	Amargo	Amargo
Porcentaje de Agua	0.38 %	0.56 %	0.45 %
Hermeticidad	No cumple, se mancha	No cumple, se mancha	No cumple, se mancha
Ausencia de Acido Salicílico	Coloración azul débil	Coloración azul débil	Coloración azul débil
Identificación de Aspirina	Precipitado blanco	Precipitado blanco	Precipitado blanco
Cuantificación	306.51 mg 93.26 %	308.08 mg 92.43 %	298.73 mg 97.95 %

TABLA # 2

Resultados obtenidos de las tres muestras

Marca P-2

ENSAYOS	MUESTRA 1	MUESTRA 2	MUESTRA 3
Variación de Peso	2.9315 grs	3.0117 grs	2.9167 grs
Uniformidad de Contenido	2.0216 grs 100.45 %	2.9593 grs 100.05 %	3.0506 grs 100.46 %
Apariencia Visual	polvo no compacto	polvo no compacto	polvo no compacto
Olor	Inodoro	Inodoro	Inodoro
Sabor	Amargo	Amargo	Amargo
Porcentaje de Agua	0.28 %	0.56 %	0.46 %
Hermeticidad	No cumple, se mancha	No cumple, se mancha	No cumple, se mancha
Ausencia de Acido Salicílico	Coloración azul débil	Coloración azul débil	Coloración azul débil
Identificación de Aspirina	Precipitado blanco	Precipitado blanco	Precipitado blanco
Cuantificación	502.05 mg 100.41 %	499.45 mg 99.97 %	501.74 mg 100.25 %

TABLA # 3

Resultados obtenidos de las tres muestras

Marca P-3

ENSAYOS	MUESTRA 1	MUESTRA 2	MUESTRA 3
Variación de Peso	2.3049 grs	2.2791 grs	2.2950 grs
Uniformidad de Contenido	1.3557 grs 80.06 %	2.2119 grs 81.95 %	2.1192 grs 80.98 %
Apariencia Visual	polvo no compacto	polvo no compacto	polvo no compacto
Olor	Inodoro	Inodoro	Inodoro
Sabor	Amargo	Amargo	Amargo
Porcentaje de Agua	0.74 %	0.55 %	0.68%
Hermeticidad	No cumple, se mancha	No cumple, se mancha	No cumple, se mancha
Ausencia de Acido Salicílico	Coloración azul débil	Coloración azul débil	Coloración azul débil
Identificación de Aspirina	Precipitado blanco	Precipitado blanco	Precipitado blanco
Cuantificación	487.52 mg 88.24 %	482.25 mg 87.18 %	495.10 mg 90.80 %

TABLA # 4

Resultados obtenidos de las tres muestras

**Marca P-4**

ENSAYOS	MUESTRA 1	MUESTRA 2	MUESTRA 3
Variación de Peso	2.263 grs	2.256 grs	2.258 grs
Uniformidad de Contenido	1.869 grs 81.73 %	2.089 grs 83.96 %	2.017 grs 83.83 %
Apariencia Visual	polvo no compacto	polvo no compacto	polvo no compacto
Olor	Inodoro	Inodoro	Inodoro
Sabor	Amargo	Amargo	Amargo
Porcentaje de Agua	0.38 %	0.68 %	0.61 %
Hermeticidad	No cumple, se mancha	No cumple, se mancha	No cumple, se mancha
Ausencia de Acido Salicílico	Coloración azul débil	Coloración azul débil	Coloración azul débil
Identificación de Aspirina	Precipitado blanco	Precipitado blanco	Precipitado blanco
Cuantificación	487.45 mg 88.93 %	486.99 mg 88.16 %	487.46 mg 88.96 %

TABLA # 5

Resultados obtenidos de los requerimientos generales para la información que deben incluir los empaques, según norma Coguanor.

Requerimientos Generales para la información que deben incluir los empaques	Marca P-1	Marca P-2	Marca P-3	Marca P-4
Nombre del Producto	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Cantidad o Contenido	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Laboratorio	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Número de Lote	Cumple	Cumple	No Cumple	No Cumple
Fecha de Vencimiento	Cumple	Cumple	No Cumplen	No Cumple
Nombre Genérico	Cumple	Cumple	No Cumple	No Cumple
No. Registro Sanitario	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Producto Medicinal, manteganse fuera del alcance de los niños	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Indicaciones	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Contraindicaciones	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Posología o Dosificación	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Vía de Administración	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
País de Origen	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Modalidad de Venta	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Farmacéutico Responsable	Cumple	Cumple	No Cumple	No Cumple
Fórmula Declarada por Unidad Posológica	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

~~XXXXXXXXXX~~

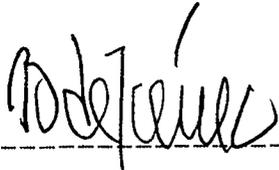
Hugo René Chew Martínez

Autor.



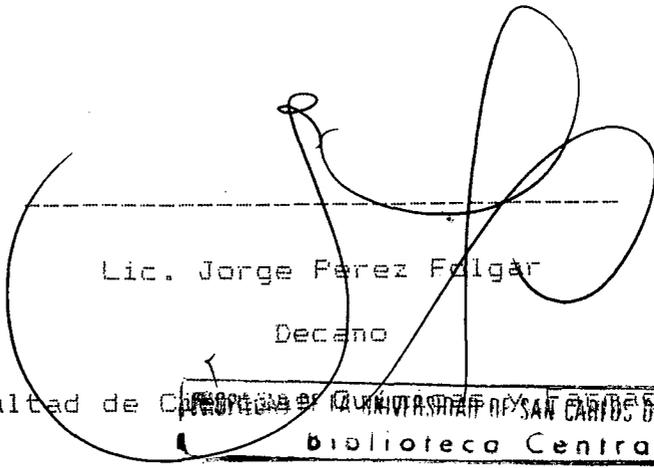
Lic. Eliego Rolando Lopez G.

Asesor



Licda. Beatriz Batres de Jiménez

Directora de la Escuela de Química Farmacéutica



Lic. Jorge Pérez Folgar

Decano

Facultad de Ciencias Químicas Universidad de San Carlos de Guatemala  
Biblioteca Central

