

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

**EVALUACIÓN DE LA CALIDAD FÍSICOQUÍMICA DE LOS
JARABES DE ACETAMINOFÉN MANUFACTURADOS POR
LABORATORIOS NACIONALES**



Químico Farmacéutico

Guatemala, mayo de 2003.

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

DL
06
T(1355)

JUNTA DIRECTIVA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

| | |
|------------|--|
| Decano | M. Sc. Gerardo Leonel Arroyo Catalán |
| Secretaria | Licda. Jannette Sandoval Madrid de Cardona |
| Vocal I | Licda. Gloria Elizabeth Navas Escobedo |
| Vocal II | Lic. Juan Francisco Pérez Sabino |
| Vocal III | Dr. Federico Adolfo Richter Martínez |
| Vocal IV | Br. Carlos Enrique Serrano |
| Vocal V | Br. Claudia Lucía Roca Berreondo |

DEDICATORIA

- A DIOS
Por su misericordia y amor eterno.
- A MI PADRE
Daniel García Aparicio por su ejemplo y esfuerzo para darme confianza (Q.E.P.D).
- A MI MADRE
Georgina Cristina Castellanos por su amor bendito y consejos de sabiduría (Q.E.P.D.).
- A MI ESPOSA
Mary de García por su perseverancia y confianza para lograr juntos las metas de nuestra vida.
- A MIS HIJOS
Evelyn y José Alfredo García Hernández como muestra de responsabilidad y ejemplo para que sean triunfadores en todo lo que se propongan.
- A MIS HERMANOS
Mario Daniel, Cristina Yolanda, Georgina Cristina, Félix Ricardo, Juan Francisco y Alejandro por su apoyo moral.
- A MI SUEGRA
Guillermina López Chang por su apoyo incondicional.
- A MIS CUÑADOS
Gilberto y Claudia Castellanos.
- A MIS AMIGOS
William Rosales, Ronald Garby, Magda Castillo, Nora Díaz, Agnes Guerrero.

INDICE

| | Página |
|----------------------------|--------|
| 1. Resumen | 1 |
| 2. Introducción | 3 |
| 3. Antecedentes | 4 |
| 4. Justificación | 7 |
| 5. Objetivos | 9 |
| 6. Hipótesis | 10 |
| 7. Materiales y Métodos | 11 |
| 8. Resultados | 15 |
| 9. Discusión de resultados | 22 |
| 10. Conclusiones | 25 |
| 11. Recomendaciones | 26 |
| 12. Referencias | 27 |
| 13. Anexos | 30 |

1. RESUMEN

Este trabajo de tesis se hizo con el propósito de evaluar la calidad fisicoquímica de los jarabes formulados a base de acetaminofén que se manufacturan en los laboratorios nacionales de Guatemala.

Generalmente los laboratorios nacionales no efectúan estudios del producto cuando éste se encuentra en el mercado, por lo que se consideró la importancia de evaluar la calidad fisicoquímica de los jarabes de acetaminofén para verificar el cumplimiento de las especificaciones de calidad establecidas por la literatura científica de referencia.

Para este trabajo se analizaron 30 muestras obtenidas de 10 laboratorios nacionales que manufacturan y comercializan acetaminofén en jarabe, utilizando tres muestras de cada laboratorio con diferente número de lote. Las especificaciones a evaluar fueron, apariencia, pH, variación de volumen, identidad (acetaminofén) y concentración de principio activo.

De los resultados obtenidos se encontró que el 100 % de las muestras cumple con los ensayos de apariencia, pH y ensayos de identificación; mientras que solo el 50 % cumple con el ensayo de variación de volumen, el 23 % cumple con el

contenido alcohólico y un 40 % cumple con el ensayo de cuantificación de principio activo.

De acuerdo a los resultados obtenidos en esta tesis, se demostró que no todas las muestras analizadas cumplen con las exigencias de calidad de acuerdo a las pruebas realizadas, por lo que se concluyó que las muestras de jarabes a base de acetaminofén manufacturados por laboratorios nacionales no cumplen en su totalidad con las especificaciones establecidas por la metodología utilizada según la USP 24 modificada.

2. INTRODUCCIÓN

El acetaminofén (paracetamol) es un agente eficaz para disminuir la fiebre y para aliviar el dolor sintomático de baja y moderada intensidad. Su efecto antipirético se debe a su acción sobre el centro termorregulador del hipotálamo, lo que induce vasodilatación periférica y da lugar a incremento del flujo sanguíneo en la piel, sudoración y pérdida de calor. A diferencia de los salicilatos, como el ácido acetilsalicílico, carece de actividad antiinflamatoria útil. Sin embargo, tiene la ventaja de no producir irritación de la mucosa del tubo digestivo. (21)

El acetaminofén es un producto de amplia demanda, posee efectos analgésico y antipirético muy similares a los de la aspirina; existen en el mercado varias formas farmacéuticas de este producto. (13)

Mediante el presente trabajo de tesis se evaluó la calidad fisicoquímica de los productos que incluyen acetaminofén en la presentación de jarabe, para determinar si se ajustan a las especificaciones de calidad con las que deben cumplir según la metodología de análisis de la USP XXIV modificada. Como para toda forma farmacéutica, es necesario considerar la concentración de principio activo, ya que ésta es importante para que el producto cumpla con la acción terapéutica deseada.

3. ANTECEDENTES

- 3.1 Referente a jarabe de acetaminofén no se encontró ningún estudio, después de la revisión bibliográfica efectuada, pero a continuación se incluye algunas de las evaluaciones fisicoquímicas realizadas a otros productos, reportados en informes de tesis de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala.
- 3.2 Sandoval López, Maritza. “Evaluación de la calidad fisicoquímica de comprimidos a base de metronidazol que se comercializan en la ciudad de Guatemala”, manufacturados por laboratorios nacionales. Noviembre 1997. Se analizaron 12 muestras de cuatro laboratorios que fabrican metronidazol, y se observó que no cumplen con todos los ensayos de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
- 3.3 Salas Méndez, Nuria Lisseth. “Evaluación de la calidad fisicoquímica de tabletas de Trimetropin-Sulfametoxasol 80-400 mg comercializadas en la ciudad de Guatemala”. Octubre 1998. Se analizaron 12 muestras de cuatro laboratorios que fabrican Trimetropin-Sulfametoxasol, y se observó que solo el 33.33 % de las muestras analizadas cumplen con el ensayo de cuantificación de Trimetropin y el 25 % de Sulfametoxasol que exige la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 23) y Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

- 3.4 Ochoa Sazo, Lidia Beatriz. "Evaluación de la calidad fisicoquímica de comprimidos a base de trimetropin-sulfametoxazol 160-300 mg comercializados en la ciudad de Guatemala" Noviembre 1998. Se analizaron cuatro muestras de cuatro laboratorios que fabrican trimetropin-sulfametoxazol, y se observó que solo el 75 % de las muestras cumple con el ensayo de desintegración, el 42 % cumple con la cuantificación de trimetropin y el 50 % cumple con la cuantificación de sulfametoxazol que establece la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 23).
- 3.5 Florido Bensch, Jork "Evaluación de la calidad fisicoquímica de cuatro marcas de supositorios de acetaminofén que se distribuyen en Guatemala". Marzo 2001. Se analizaron cuatro muestras de cuatro laboratorios que fabrican supositorios a base de acetaminofen 300mg. Y se observó que el 75 % de las muestras analizadas no cumplieron con todas las especificaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 23) y especificaciones de Colombo, B. "Control of Physical Properties in Pharmaceutical Forms".
- 3.6 Carlos Villela, Fabian Andrés. "Evaluación de la calidad fisicoquímica de los jarabes de salbutamol manufacturados por los laboratorios nacionales". Noviembre 2001. Se analizaron 15 muestras de 15 laboratorios nacionales, y se observó que solo el 73.33% de las muestras analizadas cumple con el ensayo de valoración de principio activo según la metodología utilizada en el laboratorio de Producción de Medicamentos

(Lapromed), de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

4 JUSTIFICACIÓN

Es importante desarrollar este trabajo, debido a que el control de las instituciones que vigilan la calidad de los productos en Guatemala no lo hacen con frecuencia, y el mayor esfuerzo se hace cuando se lleva a cabo el proceso de registro sanitario del producto. Debido a que la cantidad de medicamentos registrados es elevada, se dificulta realizar muestreos periódicos que garanticen su análisis y calidad durante la vigencia por parte del Laboratorio Nacional de Salud.

La evaluación de la calidad fisicoquímica de los jarabes de acetaminofén es de mucha importancia, ya que estos preparados son manufacturados en laboratorios nacionales, y que en algunos de ellos, no se lleva a cabo un control de calidad estricto que asegure y garantice la calidad de los productos que se manufacturan.

Considerando que después de haber consultado cinco estudios de evaluación de calidad fisicoquímica de diferentes formas farmacéuticas, solo en dos se cumple con las especificaciones; es necesario llevar a cabo este estudio.

Además es importante mencionar que cuando ocurre sobredosificación con acetaminofen puede producirse necrosis hepática, además no debe ser administrado en pacientes sensibles ya que se puede presentar urticaria, irritabilidad y nerviosismo tanto en niños como en adultos. También es importante mencionar que en años recientes ha crecido en forma alarmante el número de autointoxicaciones y suicidios con dicho producto. (8)

5 OBJETIVOS

5.1 GENERAL:

5.1.1 Evaluar la calidad fisicoquímica de los jarabes formulados base de acetaminofén, que son manufacturados por laboratorios nacionales en Guatemala

5.2 ESPECIFICOS:

5.2.1 Evaluar si los jarabes formulados a base de acetaminofén que se manufacturan en los laboratorios nacionales cumplen con los límites establecidos de acuerdo a los ensayos fisicoquímicos que incluye la metodología propuesta para el presente trabajo de tesis (USP XXIV modificada).

5.2.2 Determinar si el contenido de principio activo, presente en los jarabes a base de acetaminofén que son manufacturados por los laboratorios nacionales, corresponde a lo indicado en la etiqueta.

6 HIPOTESIS

Los jarabes formulados a base de acetaminofén que son manufacturados por laboratorios nacionales cumplen con los límites establecidos de acuerdo a los ensayos fisicoquímicos que incluye la metodología propuesta para la presente tesis (USP XXIV modificada).

7. MATERIALES Y METODOS

7.1 Universo de trabajo:

Constituido por jarabes de acetaminofén con concentración de 120 mg/5ml manufacturados por laboratorios nacionales en Guatemala.

7.2 Recursos Humanos:

Autor: Br. José Alfredo García Castellanos

Asesor: Lic. Estuardo Serrano Vives

7.3 Recursos Materiales:

7.3.1 Equipo:

- Espectofotómetro UV-Visible
- Piseta
- Termómetro
- Potenciómetro
- Picnómetro
- Balanza analítica
- Espátula pequeña de acero inoxidable

7.3.2 Cristalería:

- Balones volumétricos de 100 ml y 200 ml
- Pipetas volumétricas de 2 ml, 5 ml y 10 ml

7.3.3 Materias primas a utilizar:

- Etanol
- Agua purificada
- Acetaminofén

7.4 Métodos:

7.4.1 Ensayos Físicos y Químicos:

Apariencia: La muestra debe ser un líquido viscoso, transparente y libre de partículas visibles.

pH a 25 °C: 3.6 – 6.1

Contenido de alcohol: 3.8 % (límite 3.42 – 4.18 %)

Identificación: A: Absorción Ultravioleta

Ensayo: 90.0 – 110 % de la cantidad etiquetada de acetaminofén.

Rango: 108 – 132 mg/5 ml

Teórico: 120 mg/5 ml

Variación de volumen: 120 – 127 ml

Ensayo de identidad:

- a) Identificación de acetaminofén: Agitar la muestra y transferir 5 ml con una pipeta volumétrica a un balón volumétrico de 100 ml, disolver con 10 ml de etanol y aforar con agua purificada.

Transferir 2 ml de esta solución a un balón de 200 ml y aforar con agua purificada.

Leer la muestra en el espectrofotómetro a 242 nm y hacer un barrido para la identificación entre 200 nm – 350 nm.

b) Preparación del Estándar: Pesar 60 mg de acetaminofén estándar en un balón volumétrico de 100 ml, disolver con 10 ml de etanol y aforar con agua purificada; transferir 2 ml de esta solución a un balón de 100 ml y aforar con agua purificada. Usar agua purificada como blanco. Leer en el espectrofotómetro a 242 nm y hacer un barrido para la identificación entre 200 nm – 350 nm.

7.5 Diseño de la investigación:

7.5.1. Diseño de muestreo:

- Tipo: No probalístico
- Tamaño de muestra: 10 (muestras) x 3 (repeticiones) = 30 muestras.

7.5.2. Variables de interés:

- Concentración de principio activo
- pH
- Contenido de alcohol

- Apariencia
- Variación de volumen

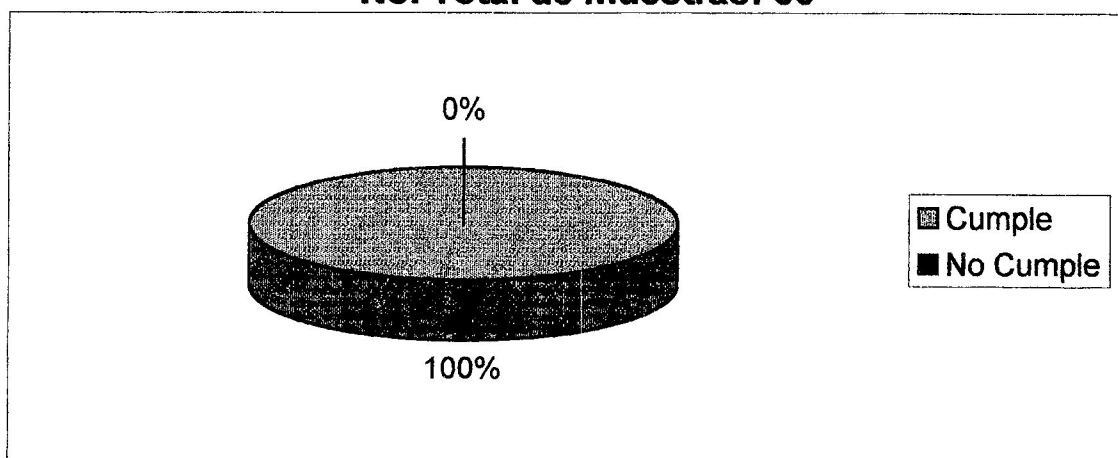
7.5.3 Análisis de resultados:

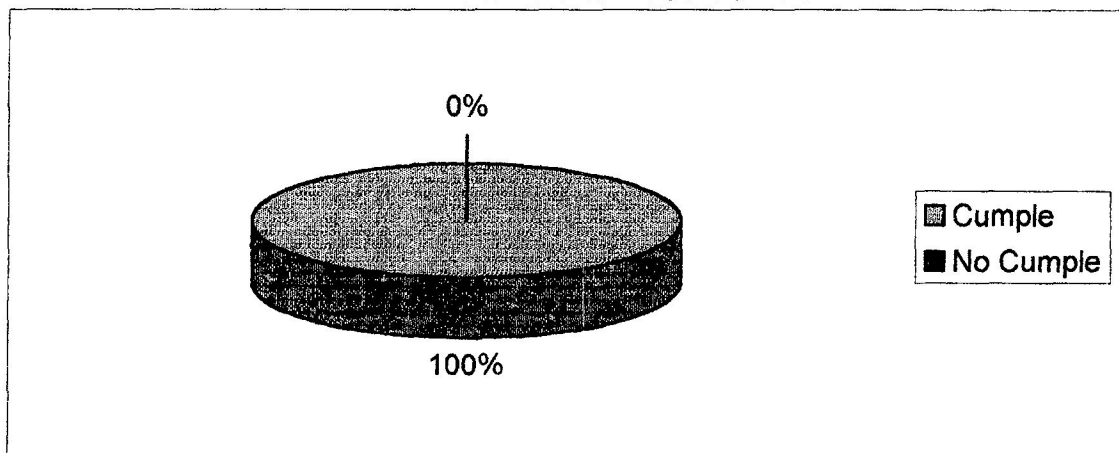
- Para la concentración por producto según norma U.S.P. XXIV, el ensayo de especificación es de 90.0 – 110 % de la cantidad etiquetada de acetaminofén. Rango 108 – 132 mg 75 ml, Teórico: 120mg/5ml
- Para pH a 25 °C el rango es entre 3.6 – 6.1
- Contenido de alcohol: 3.8 % (Límite 3.42 – 4.18 %)
- Apariencia: Líquido viscoso, transparente y libre de partículas visibles.
- Variación de volumen: 120 – 127 ml

8. RESULTADOS

Después de efectuar el análisis a las 30 muestras de jarabes formulados a base de acetaminofén que son manufacturados por laboratorios nacionales en Guatemala, se obtuvieron los siguientes resultados:

- 8.1 El 100 % de las muestras evaluadas en el ensayo de apariencia cumple con la especificación (Gráfica N°1 y tabla N° 1 del anexo 1).
- 8.2 La prueba de determinación de pH la cumple el 100 % de las muestras (Gráfica N° 2 y tabla N° 2 del anexo 1).
- 8.3 La prueba de variación de volumen la cumple el 50 % de las muestras evaluadas (Gráfica N° 3 y tabla N° 3 del anexo 1).
- 8.4 La prueba de contenido de alcohol la cumple el 23 % de las muestras evaluadas (Gráfica N° 4 y tabla N° 4 del anexo 1).
- 8.5 La prueba de identificación de acetaminofén la cumplen las 30 muestras (Gráfica N° 5 y tabla N° 5 del anexo 1).
- 8.6 El ensayo de concentración de principio activo lo cumple el 40 % de las muestras (Gráfica N° 6 y tabla N° 6 del anexo 1).

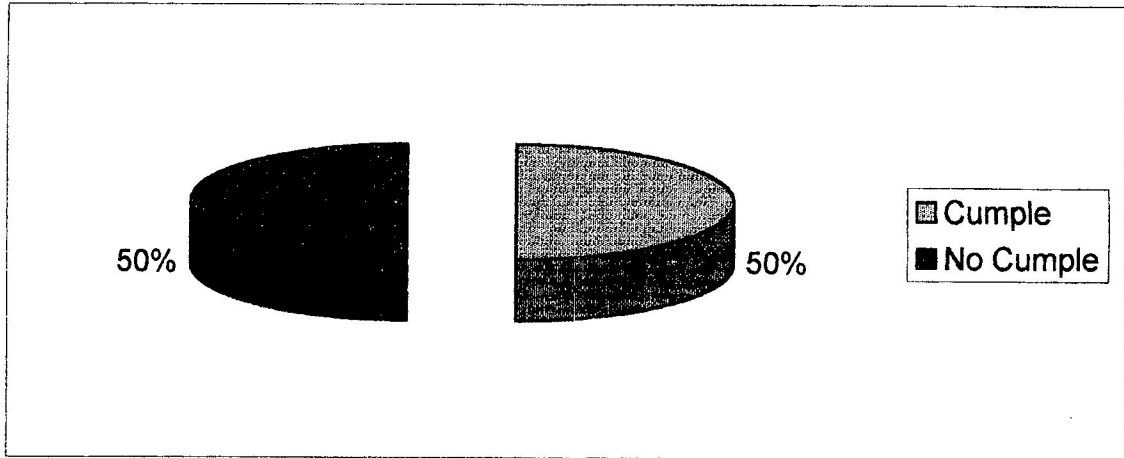
Gráfica No. 1**EVALUACIÓN DE APARIENCIA****No. Total de muestras: 30**

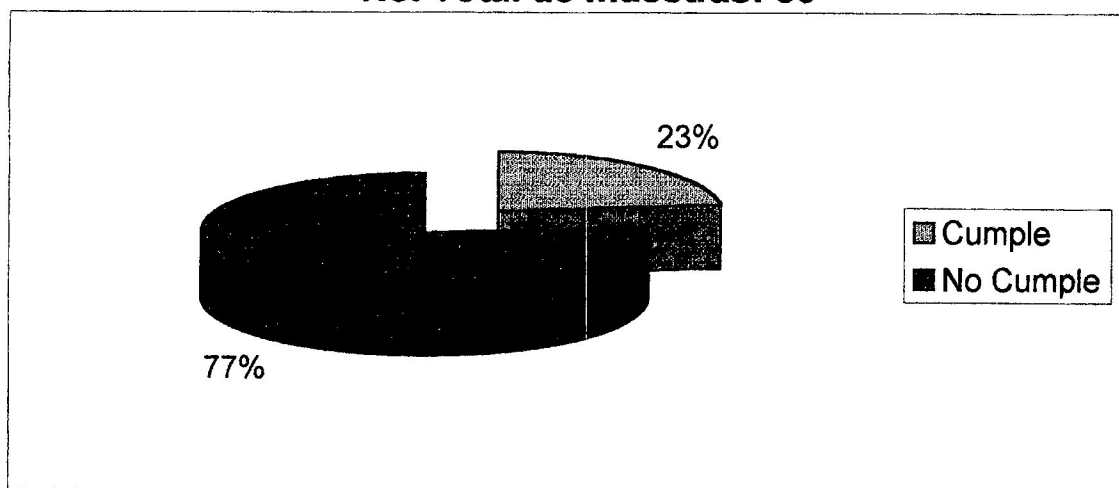
Gráfica No. 2**EVALUACIÓN DE Ph****No. Total de muestras: 30**

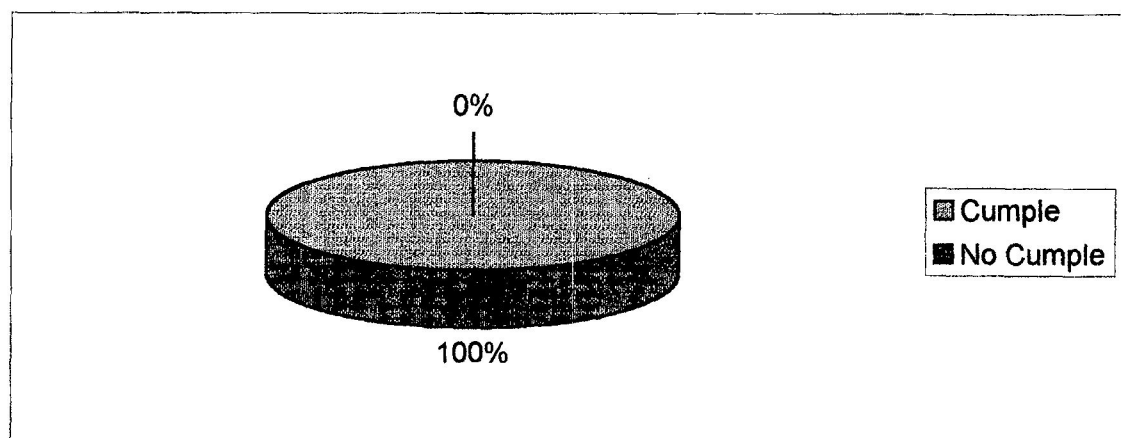
Gráfica No. 3

VARIACIÓN DE VOLUMEN

No. Total de muestras: 30



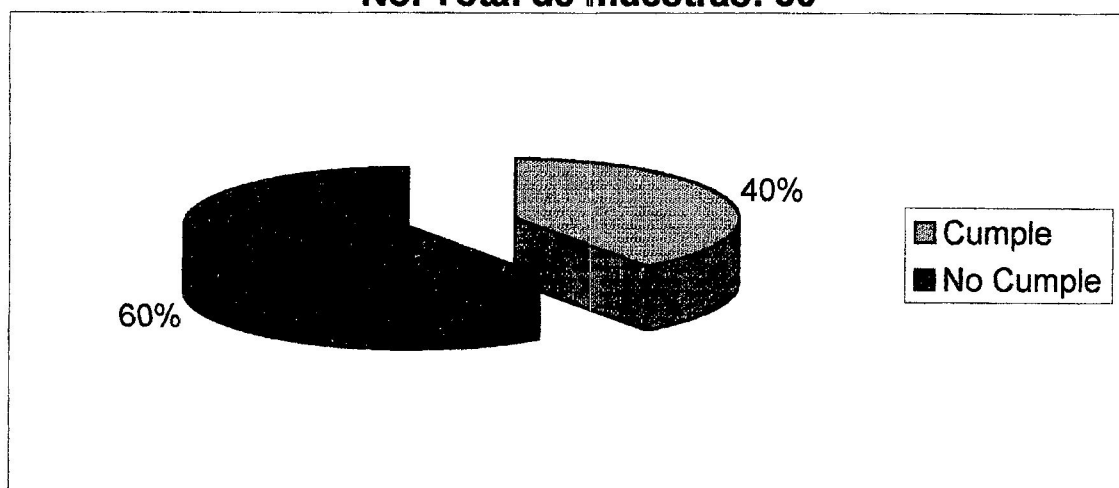
Gráfica No. 4**CONTENIDO DE ALCOHOL****No. Total de muestras: 30**

Gráfica No. 5**IDENTIFICACIÓN DE ACETAMINOFÉN****No. Total de muestras: 30**

Gráfica No. 6

CONCENTRACIÓN DE ACETAMINOFÉN

No. Total de muestras: 30



9 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el presente trabajo se analiza el 50 % de las diferentes marcas de jarabe de acetaminofén que son manufacturados y comercializados por los diferentes laboratorios nacionales en Guatemala, de los cuales se seleccionaron tres muestras de producto terminado de diferente lote los cuales hicieron un total de 30 muestras analizadas. Estas, fueron identificadas con letras del abecedario con el propósito de no indicar el nombre o la marca comercial de los productos evaluados.

9.1 Los resultados obtenidos muestran que el 100 % de las unidades estudiadas cumple con la prueba de apariencia, ya que no se observó ninguna unidad contaminada por partículas visibles lo que evidencia que en los laboratorios nacionales se realizan buenas prácticas de manufactura en sus procesos de fabricación y envasado de producto.

9.2 En cuanto a la prueba de pH, el 100 % de las muestras cumple con la especificación de rango establecido por la metodología utilizada que corresponde de 3.6 a 6.1 de pH.

- 9.3 El 50 % de las muestras analizadas en cuanto a la variación de volumen cumple según especificación de 120 a 127 ml y el otro 50 % no cumple. Es de hacer notar que dentro del trabajo se incluyeron presentaciones de 60 y de 120 ml de jarabe de acetaminofén (tabla N° 3 del anexo 1) de los cuales 14 muestras de 120 ml y una muestra de 60 ml no cumplieron con la especificación ya que presentaban menos del límite permitido.
- 9.4 Referente a la prueba de contenido alcohólico el 23 % de las muestras evaluadas cumple con la especificación de rango establecido por la metodología utilizada que corresponde de 3.42 a 4.18 %.
- 9.5 Respecto a la prueba de identidad, el 100 % de las muestras evaluadas cumplen con el ensayo de identificación de acetaminofén.
- 9.6 El 40 % de las unidades evaluadas cumple con el requisito de concentración de principio activo y un 60 % no cumple. Este resultado es de vital importancia puesto que se sabe que el efecto farmacológico de las muestras que no cumplen, no será satisfactorio para el consumidor.

Las muestras que no cumplieron presentaron resultados por debajo y por encima de los límites establecidos para el estudio, lo cual no corresponde a lo reportado en la etiqueta; esto puede provocar inclusive, una posible sobredosificación dependiendo de cada caso.

10. CONCLUSIONES

- 10.1 El 100 % de las muestras analizadas cumple con la prueba de apariencia, ya que se presentan como líquidos viscosos, transparentes, libres de partículas, según lo requiere la metodología de análisis utilizada.
- 10.2 El 100 % de las muestras analizadas cumple con la especificación de pH.
- 10.3 El 50 % de las muestras cumple con la prueba de variación de volumen.
- 10.4 El 23 % de las muestras cumple con la prueba de contenido alcohólico.
- 10.5 El 100 % de las muestras cumple con la prueba de identificación de acetaminofén.
- 10.6 El 40 % de las muestras cumple con el ensayo de concentración de principio activo de acuerdo a los límites que exige la metodología utilizada.

11. RECOMENDACIONES

- 11.1 A las autoridades de salud, que evalúen el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura de laboratorios nacionales principalmente en la documentación de los lotes de productos, para verificar que se está cumpliendo con las especificaciones dadas para garantizar el uso de medicamentos de calidad.
- 11.2 Al personal responsable de la manufactura de productos farmacéuticos, garantía de calidad y comercialización en la industria farmacéutica, cumplir con las normas generales de aseguramiento de calidad para garantizar que todos los productos cumplan con las especificaciones de calidad establecidas.
- 11.3 Dar continuidad a este tipo de líneas de investigación tomando en cuenta otros aspectos del producto como la calidad de envase primario, lo cual es también importante para la estabilidad del mismo cuando ya esté puesto al alcance del consumidor final.

12. REFERENCIAS

1. Sandoval López, Maritza. "Evaluación de la calidad fisicoquímica de comprimidos a base de metronidazol que se comercializan en Guatemala". Informe de tesis, Facultad de CCQQ y Farmacia, USAC, Noviembre 1997.
2. Salas Mendez, Nuria Lisseth. "Evaluación de la calidad fisicoquímica de tabletas de Trimetropin-Sulfametoxazol 80-400 mg comercializados en Guatemala". Informe de tesis, Facultad de CCQQ y Farmacia, USAC, Octubre 1998.
3. Ochoa Sazo, Lidia Beatriz. "Evaluación de la calidad fisicoquímica de comprimidos a base de trimetropin-sulfametoxazol 160-300 mg comercializados en la ciudad de Guatemala. Informe de tesis, Facultad de CCQQ y Farmacia, USAC, Noviembre 1998.
4. Florido Bensch, Jork. "Evaluación de la calidad fisicoquímica de cuatro marcas de supositorios de acetaminofen que se distribuyen en Guatemala". Informe de tesis, Facultad de CCQQ y Farmacia, USAC, Marzo 2001.
5. Carlos Villela, Fabián Andrés. "Evaluación de la calidad fisicoquímica de los jarabes de salbutamol manufacturados por los laboratorios nacionales". Informe de tesis, Facultad de CCQQ y Farmacia, USAC, Noviembre 2001.
6. Análisis Químicos Farmacéuticos de Medicamentos. Limusa,S.A. México. 1998. (PP 3,4,113,567).

7. BRITISH PHARMACOPEIA. Volumen II. England. 1998. (PP 1,854).
8. Colombo, B. Control of Physical Properties in Pharmaceutical Forms. Bruno M. Italia 1976. (PP 60).
9. Comisión Guatemalteca de Normas; Muestreo de Productos Farmacéuticos. Norma número 6064:88.
10. El Manual Merck. 9ª Edición. Oceano, España. 1994. (PP 2342,2979).
11. EUROPEAN PHARMACOPEIA. 2001. Suplemento 3ª Edición. Dirección Europea. (PP 1233).
12. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 7ª Edición, México. 2000. (PP 1524).
13. Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9ª Edición. Panamericana, Buenos Aires. 1996. (PP 666, 677, 678, 679).
14. JAPANESE PHARMACOPEIA. 14 Edición. Japón. 2001. (219).
15. Martindale. The complete drug Reference. Pharmaceutical press. 33 Edición, The Bath Press, Gran Bretaña 2002. (PP 71,72,73).
16. The Merck Index. 13 Edición. Merck Research Laboratories. EEUU. 2001. (PP 10).
17. UNITED STATES PHARMACOPEIA. 2000. 24 Edición. EEUU. (PP. 17, 18, 1912).

18. UNITED STATES PHARMACOPEIA. 2002. 25 Edición. EEUU. (PP.16, 17).
19. USP DI Volumen I. Drug Information for The Health Care Professional, 22 Edición. Micromedex Thomson Healthcare, Estados Unidos de América 2002. (PP 8, 9, 10, 11, 12).
20. USP DI Tomo II. Información de Medicamentos, 8ª Edición. Einsa, España 1989. (PP 1693, 1696).
21. VAM. Vademécum Académico de Medicamentos, 3ª Edición. McGraw-Hill interamericana, México. 1999. (PP 5, 6).

ANEXO I

TABLA N° 1

RESULTADOS DE EVALUACIÓN DE APARIENCIA

La muestra debe ser un líquido viscoso, transparente y libre de partículas visibles

| Laboratorio | Número | Muestra | Resultado |
|-------------|--------|---------|-----------|
| A | 1 | 1 | Cumple |
| | 2 | 2 | Cumple |
| | 3 | 3 | Cumple |
| B | 1 | 1 | Cumple |
| | 2 | 2 | Cumple |
| | 3 | 3 | Cumple |
| C | 1 | 1 | Cumple |
| | 2 | 2 | Cumple |
| | 3 | 3 | Cumple |
| D | 1 | 1 | Cumple |
| | 2 | 2 | Cumple |
| | 3 | 3 | Cumple |
| E | 1 | 1 | Cumple |
| | 2 | 2 | Cumple |
| | 3 | 3 | Cumple |
| F | 1 | 1 | Cumple |
| | 2 | 2 | Cumple |
| | 3 | 3 | Cumple |
| G | 1 | 1 | Cumple |
| | 2 | 2 | Cumple |
| | 3 | 3 | Cumple |
| H | 1 | 1 | Cumple |
| | 2 | 2 | Cumple |
| | 3 | 3 | Cumple |
| I | 1 | 1 | Cumple |
| | 2 | 2 | Cumple |
| | 3 | 3 | Cumple |
| J | 1 | 1 | Cumple |
| | 2 | 2 | Cumple |
| | 3 | 3 | Cumple |

TABLA N° 2

EVALUACIÓN DE pH
Valor de pH entre 3.6 y 6.1

| Laboratorio | Número | Muestra | Valor | Resultado |
|-------------|--------|---------|-------|-----------|
| A | 1 | 1 | 4.18 | Cumple |
| | 2 | 2 | 4.17 | Cumple |
| | 3 | 3 | 4.18 | Cumple |
| B | 1 | 1 | 5.55 | Cumple |
| | 2 | 2 | 5.58 | Cumple |
| | 3 | 3 | 5.54 | Cumple |
| C | 1 | 1 | 5.05 | Cumple |
| | 2 | 2 | 5.09 | Cumple |
| | 3 | 3 | 5.03 | Cumple |
| D | 1 | 1 | 5.14 | Cumple |
| | 2 | 2 | 5.15 | Cumple |
| | 3 | 3 | 5.1 | Cumple |
| E | 1 | 1 | 3.71 | Cumple |
| | 2 | 2 | 3.75 | Cumple |
| | 3 | 3 | 3.72 | Cumple |
| F | 1 | 1 | 3.80 | Cumple |
| | 2 | 2 | 3.75 | Cumple |
| | 3 | 3 | 3.71 | Cumple |
| G | 1 | 1 | 4.75 | Cumple |
| | 2 | 2 | 5.19 | Cumple |
| | 3 | 3 | 5.10 | Cumple |
| H | 1 | 1 | 3.96 | Cumple |
| | 2 | 2 | 3.95 | Cumple |
| | 3 | 3 | 3.93 | Cumple |
| I | 1 | 1 | 5.20 | Cumple |
| | 2 | 2 | 5.22 | Cumple |
| | 3 | 3 | 5.26 | Cumple |
| J | 1 | 1 | 4.72 | Cumple |
| | 2 | 2 | 4.63 | Cumple |
| | 3 | 3 | 4.52 | Cumple |

TABLA N° 3

EVALUACIÓN DE VARIACIÓN DEL VOLUMEN

| Laboratorio | Número | Muestra | Valor en ml | Resultado |
|-------------|--------|---------|-------------|-----------|
| A | 1 | 1 | 116 | No cumple |
| | 2 | 2 | 116 | No cumple |
| | 3 | 3 | 118 | No cumple |
| B | 1 | 1 | 118 | No cumple |
| | 2 | 2 | 118 | No cumple |
| | 3 | 3 | 119 | No cumple |
| C | 1 | 1 | 120 | Cumple |
| | 2 | 2 | 120 | Cumple |
| | 3 | 3 | 120 | Cumple |
| D | 1 | 1 | 120 | Cumple |
| | 2 | 2 | 120 | Cumple |
| | 3 | 3 | 120 | Cumple |
| E | 1 | 1 | 115 | No cumple |
| | 2 | 2 | 115 | No cumple |
| | 3 | 3 | 118 | No cumple |
| F | 1 | 1 | 58 | No cumple |
| | 2 | 2 | 60 | Cumple |
| | 3 | 3 | 60 | Cumple |
| G | 1 | 1 | 116 | No cumple |
| | 2 | 2 | 118 | No cumple |
| | 3 | 3 | 118 | No cumple |
| H | 1 | 1 | 120 | Cumple |
| | 2 | 2 | 120 | Cumple |
| | 3 | 3 | 120 | Cumple |
| I | 1 | 1 | 120 | Cumple |
| | 2 | 2 | 118 | No cumple |
| | 3 | 3 | 118 | No cumple |
| J | 1 | 1 | 120 | Cumple |
| | 2 | 2 | 120 | Cumple |
| | 3 | 3 | 120 | Cumple |

TABLA N° 4

PRUEBA DE CONTENIDO ALCOHÓLICO

| Laboratorio | Número | Muestra | Valor en % | Resultado |
|-------------|--------|---------|------------|-----------|
| A | 1 | 1 | 2.00 | No cumple |
| | 2 | 2 | 2.88 | No cumple |
| | 3 | 3 | 2.22 | No cumple |
| B | 1 | 1 | 0.10 | No cumple |
| | 2 | 2 | 2.55 | No cumple |
| | 3 | 3 | 0.21 | No cumple |
| C | 1 | 1 | 0.21 | No cumple |
| | 2 | 2 | 2.61 | No cumple |
| | 3 | 3 | 0.10 | No cumple |
| D | 1 | 1 | 3.22 | No cumple |
| | 2 | 2 | 2.66 | No cumple |
| | 3 | 3 | 2.83 | No cumple |
| E | 1 | 1 | 6.32 | No cumple |
| | 2 | 2 | 4.71 | No cumple |
| | 3 | 3 | 5.40 | No cumple |
| F | 1 | 1 | 2.22 | No cumple |
| | 2 | 2 | 0.89 | No cumple |
| | 3 | 3 | 1.22 | No cumple |
| G | 1 | 1 | 3.66 | Cumple |
| | 2 | 2 | 2.77 | No cumple |
| | 3 | 3 | 3.27 | No cumple |
| H | 1 | 1 | 1.88 | No cumple |
| | 2 | 2 | 0.68 | No cumple |
| | 3 | 3 | 2.22 | No cumple |
| I | 1 | 1 | 3.00 | No cumple |
| | 2 | 2 | 1.66 | No cumple |
| | 3 | 3 | 2.44 | No cumple |
| J | 1 | 1 | 3.44 | Cumple |
| | 2 | 2 | 4.21 | Cumple |
| | 3 | 3 | 4.07 | Cumple |

TABLA N° 5

PRUEBA DE IDENTIDAD DE ACETAMINOFÉN

| Laboratorio | Número | Muestra | Identificación | Resultado |
|-------------|--------|---------|----------------|-----------|
| A | 1 | 1 | Positiva | Cumple |
| | 2 | 2 | Positiva | Cumple |
| | 3 | 3 | Positiva | Cumple |
| B | 1 | 1 | Positiva | Cumple |
| | 2 | 2 | Positiva | Cumple |
| | 3 | 3 | Positiva | Cumple |
| C | 1 | 1 | Positiva | Cumple |
| | 2 | 2 | Positiva | Cumple |
| | 3 | 3 | Positiva | Cumple |
| D | 1 | 1 | Positiva | Cumple |
| | 2 | 2 | Positiva | Cumple |
| | 3 | 3 | Positiva | Cumple |
| E | 1 | 1 | Positiva | Cumple |
| | 2 | 2 | Positiva | Cumple |
| | 3 | 3 | Positiva | Cumple |
| F | 1 | 1 | Positiva | Cumple |
| | 2 | 2 | Positiva | Cumple |
| | 3 | 3 | Positiva | Cumple |
| G | 1 | 1 | Positiva | Cumple |
| | 2 | 2 | Positiva | Cumple |
| | 3 | 3 | Positiva | Cumple |
| H | 1 | 1 | Positiva | Cumple |
| | 2 | 2 | Positiva | Cumple |
| | 3 | 3 | Positiva | Cumple |
| I | 1 | 1 | Positiva | Cumple |
| | 2 | 2 | Positiva | Cumple |
| | 3 | 3 | Positiva | Cumple |
| J | 1 | 1 | Positiva | Cumple |
| | 2 | 2 | Positiva | Cumple |
| | 3 | 3 | Positiva | Cumple |

TABLA N° 6

CONCENTRACION DE PRINCIPIO ACTIVO (ACETAMINOFÉN)
EN mg/5 ml

| Laboratorio | Número | Muestra | mg/5 ml | Resultado |
|-------------|--------|---------|---------|-----------|
| A | 1 | 1 | 132.76 | Cumple |
| | 2 | 2 | 129.23 | Cumple |
| | 3 | 3 | 126.56 | Cumple |
| B | 1 | 1 | 154.50 | No cumple |
| | 2 | 2 | 152.19 | No cumple |
| | 3 | 3 | 129.89 | Cumple |
| C | 1 | 1 | 148.40 | No cumple |
| | 2 | 2 | 148.44 | No cumple |
| | 3 | 3 | 73.71 | No cumple |
| D | 1 | 1 | 138.81 | No cumple |
| | 2 | 2 | 141.96 | No cumple |
| | 3 | 3 | 137.18 | No cumple |
| E | 1 | 1 | 124.25 | Cumple |
| | 2 | 2 | 126.15 | Cumple |
| | 3 | 3 | 124.06 | Cumple |
| F | 1 | 1 | 144.28 | No cumple |
| | 2 | 2 | 142.19 | No cumple |
| | 3 | 3 | 142.50 | No cumple |
| G | 1 | 1 | 147.07 | No cumple |
| | 2 | 2 | 145.31 | No cumple |
| | 3 | 3 | 146.19 | No cumple |
| H | 1 | 1 | 139.50 | No cumple |
| | 2 | 2 | 139.98 | No cumple |
| | 3 | 3 | 139.99 | No cumple |
| I | 1 | 1 | 134.36 | No cumple |
| | 2 | 2 | 119.24 | Cumple |
| | 3 | 3 | 110.58 | Cumple |
| J | 1 | 1 | 109.62 | Cumple |
| | 2 | 2 | 111.73 | Cumple |
| | 3 | 3 | 121.94 | Cumple |

ANEXO II

- Comisión Guatemalteca de Normas, -COGUANOR-, Norma número 6064:88.
- Esta norma tiene por objeto establecer el procedimiento para el muestreo de productos farmacéuticos que serán sometidos a inspección.

Definiciones:

Inspección: Es el proceso que consiste en medir, examinar, analizar, ensayar o comparar de algún modo, una unidad de muestreo.

Inspección por muestreo: Es el procedimiento de inspección que consiste en verificar una o más muestras del lote para determinar la calidad del mismo.

Lote: Es cierta cantidad fija de un producto, presumiblemente uniforme, elaborado de acuerdo a un proceso particular de manufactura, cada lote se identifica por una clasificación numérica específica.

Muestra: Es un grupo de unidades extraído de un lote, que sirve para obtener la información necesaria que permita apreciar una o más características de ese lote.

Características generales de muestreo: Cada muestra debe ser extraída de un mismo lote de fabricación, perfectamente identificable por claves numéricas.

ANEXO III

- Monografía del compuesto utilizado en la investigación:
- El acetaminofén (paracetamol; N-acetil-p-aminofenol;) es el metabolito activo de la fenacetina, un analgésico derivado de la anilina (alquitrán de hulla). El acetaminofén es un fármaco eficaz que puede utilizarse en vez de la aspirina como analgésico-antipirético; sin embargo, es poca su actividad antiinflamatoria y por ello no es útil para combatir trastornos inflamatorios. El acetaminofén es bien tolerado y no genera muchos de los efectos colaterales de la aspirina y puede obtenerse sin receta, razón por la cual ha ocupado un sitio destacado como analgésico casero común.

Farmacocinética y metabolismo:

Después de ingerir el acetaminofén, éste se absorbe en forma rápida y casi completa en el tubo gastrointestinal. Su concentración plasmática llega a un máximo en 30 a 60 min y la vida media en plasma es unas dos horas después del consumo de dosis terapéuticas. El acetaminofén se distribuye de manera relativamente uniforme en casi todos los líquidos corporales.

Aplicaciones terapéuticas:

El acetaminofén es un sustitutivo útil de la aspirina, como analgésico o antipirético; es particularmente útil en sujetos en quienes aquélla está contraindicada o cuando sería desventajosa la prolongación del tiempo de sangrado causada por el ácido acetilsalicílico. La dosis ingerible habitual de acetaminofén es de 325 a 1000 mg (650 mg por vía rectal); la dosis diaria total no debe rebasar los 4000 mg. En niños, la dosis única es de 40 a 480 mg, según la edad y el peso, y es mejor no administrar más de cinco dosis en 24 h. La dosis de 10 mg/kg de peso también puede utilizarse.

Efectos tóxicos:

A dosis terapéuticas recomendadas, el acetaminofen suele ser bien tolerado. La erupción por lo común es eritematosa o urticariana, pero en ocasiones es más grave y se acompaña de fiebre medicamentosa y lesiones de mucosa. El efecto colateral más grave de la sobredosificación aguda de acetaminofén es la necrosis hepática que depende de la dosis y puede ser mortal.

Hepatotoxicidad:

En adultos quizás aparezca hepatotoxicidad después de ingerir una sola dosis de 10 a 15 g de acetaminofén (150 a 250 mg/kg.); dosis de 20 a 25 g o más pueden ser mortales.

Mecanismo de acción:

El mecanismo de acción analgésico no ha sido completamente determinado, mientras que su acción antipirética se lleva a cabo en la regulación del calor hipotalámico central para producir vasodilatación resultando en un incremento del flujo sanguíneo a través de la piel, sudoración o pérdida de calor.

Absorción:

Oral-rápida y casi completa, puede disminuir si el acetaminofén es tomado después de una comida alta en carbohidratos.

Rectal. La cantidad y tiempo de absorción de un supositorio puede variar, dependiendo de la composición de la base.

Distribución:

En leche materna concentraciones máximas de 10 a 15 mcg por ml han sido medidos de 1 a 2 horas después de ingestión materna de una dosis de 650 mg. La vida media en leche materna es de 1.35 a 3.5 horas.

Biotransformación:

Aproximadamente 90 a 95% de una dosis es metabolizada en el hígado, principalmente por conjugados con ácido glucorónico y ácido sulfúrico.

Tiempo de concentración máxima: de 0.5 a 2 horas



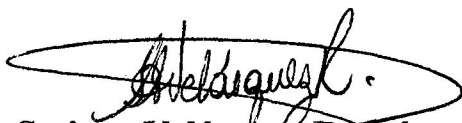
José Alfredo García Castellanos

Autor



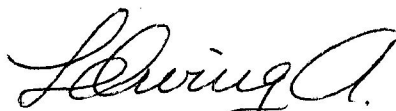
Lic. Estuardo Serrano Vives, M.A

Asesor



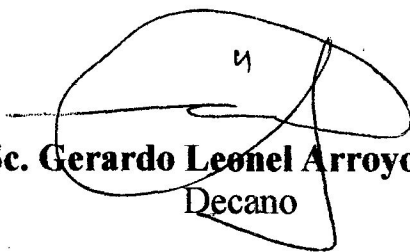
Licda. Smirna Velásquez Rodríguez

Revisora



Licda. Lillian Irving Antillón, M.A.

Directora



M. Sc. Gerardo Leonel Arroyo Catalán

Decano