

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA
ESCUELA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA**

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large, circular emblem in the background. It features a central figure on horseback, surrounded by various symbols including a crown, a cross, and a banner. The Latin motto "CAETERAS OBRES CONSPICUA CAROLINA CAJALTEPEQUENSIS INTER" is inscribed around the perimeter of the seal.

**ANÁLISIS COMPARATIVO DE ESTABILIDAD ACELERADA Y
ESTABILIDAD A LARGO PLAZO DE JARABE DE
AMBROXOL
EN DOS DIFERENTES CONCENTRACIONES, ADULTOS Y
NIÑOS**

INFORME DE TESIS

Presentado por

Paola María Lemus González

**Para optar al título de
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

Guatemala, mayo del 2006.

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

DECANO	M.Sc. Gerardo Leonel Arroyo Catalán
SECRETARIO	Licda. Jannette Sandoval Madrid de Cardona
VOCAL I	Licda. Gloria Elizabeth Navas Escobedo
VOCAL II	Licda. Liliana Vides de Urizar
VOCAL III	Licda. Beatriz Eugenia Batres de Jiménez
VOCAL IV	Br. Juan Francisco Carrascoza Mayén
VOCAL V	Br. Susana Elizabeth Aguilar Castro

AGRADECIMIENTOS

❖ **A la Universidad de San Carlos de Guatemala.**

Por haberme albergado durante el tiempo de mi formación académica y por ser templo de luz y saber.

❖ **A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.**

Por haberme abierto sus puertas y hecho de mí una profesional con valores y principios.

❖ **A mis Catedráticos.**

Por brindarme sus sabios conocimientos para mi formación profesional.

❖ **A mi asesor: Lic. Estuardo Serrano.**

Por dedicarme su tiempo y brindarme sus conocimientos; contribuyendo al logro obtenido.

❖ **A Nun'z Laboratorios.**

Por la oportunidad y el gran apoyo que me ha brindado para realizar este trabajo y desempeñarme como una profesional.

❖ **A Licda. García.**

Por su apoyo, amistad, confianza y cariño.

1. RESUMEN

La estabilidad, se define como la capacidad que tiene un producto o un principio activo de mantener por determinado tiempo sus propiedades originales dentro de las especificaciones de calidad establecidas. Los estudios de estabilidad son pruebas que se efectúan para obtener información sobre las condiciones en las que se deben procesar y almacenar las materias primas o los productos semielaborados o terminados, según sea el caso; las pruebas de estabilidad también se emplean para determinar la vida útil del medicamento en su envase original y en condiciones de almacenamiento especificadas.

Los estudios acelerados de estabilidad, son diseñados con el fin de aumentar la tasa de degradación química o física de un medicamento, empleando condiciones extremas de almacenamiento. Estos estudios tienen como objetivo determinar los parámetros cinéticos de los procesos de degradación o predecir la vida útil del medicamento, en condiciones normales de almacenamiento; el diseño de estos estudios puede incluir temperaturas elevadas, altas humedades y exposición a la luz intensa. Los resultados de estudios acelerados de estabilidad deben ser complementados por los estudios efectuados en condiciones normales de almacenamiento o en condiciones definidas de almacenamiento. Con estos estudios se evalúan las características físicas, químicas, fisicoquímicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante su período de vida útil bajo condiciones naturales o definidas de almacenamiento.

Por lo cual en la presente investigación se evaluaron dos concentraciones de ambroxol en jarabe (30 mg/15mL y 15mg/15mL) de una determinada casa farmacéutica, las cuales se sometieron a un análisis comparativo de estabilidad, tanto a corto como a largo plazo.

El objetivo fue determinar que el estudio de estabilidad acelerada es un método confiable para predecir el tiempo de vida útil, el cual es de dos años a temperatura ambiente de 15 – 30°C, para las presentaciones del jarabe de ambroxol. Este período de validez tentativo, es establecido por el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines; es un período de validez establecido con carácter

provisional no mayor a dos años, estimado por proyección de datos provenientes de los estudios acelerados de estabilidad, efectuados con el producto envasado en el material de empaque primario utilizado para su comercialización.

El período de validez está sujeto a comprobación mediante estudios de estabilidad en condiciones naturales de almacenamiento y es aplicable para productos farmacéuticos de nuevo desarrollo, para aquellos todavía no comercializados y los ya comercializados en el país para los cuales no existía el respaldo de estudios de estabilidad en condiciones naturales de almacenamiento. Es un período de validez establecido con carácter provisional usualmente determinado por los resultados de estudios de estabilidad acelerada.

Según los resultados obtenidos en el estudio, se logra concluir que el efecto de la estabilidad a corto plazo para todas las variables analizadas es el mismo que el de la estabilidad a largo plazo, de manera que la primera puede ser considerada como predictiva de la segunda; por lo tanto la hipótesis planteada es aceptada.

2. INTRODUCCIÓN

Es necesario asegurar la calidad de los medicamentos, ya que ningún producto o sus elementos precursores son estables en un sentido absoluto estricto. Y asegurar, de manera confiable, que cada medicamento que llega al paciente sea seguro, efectivo y de pureza aceptable; ya que su identidad química, color, consistencia, entre otras características puede cambiar durante el tiempo transcurrido desde su manufactura hasta el momento de su consumo final. Estas son características que al consumidor le confieren seguridad de que el medicamento se encuentra en condiciones aceptables.(1,2)

La estabilidad implica calidad, la cual es una cualidad que se encuentra determinada por el material de empaque; ya que este conserva o mantiene en condiciones óptimas, durante el tiempo de almacenamiento y uso, las características químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas que tenía en el momento de ser fabricado.

El estudio de estabilidad se puede definir como un conjunto de pruebas y/o ensayos, los cuales permiten pronosticar o establecer la vida útil y determinar las condiciones de almacenamiento, como la fecha de vencimiento. (3)

Los objetivos de los programas y las técnicas para estudiar la estabilidad, son predecir la vida útil de productos farmacéuticos, en condiciones normales de almacenamiento; ya que cuando el producto salga a la venta, este cumpla con todas sus características físicas y químicas, durante el tiempo determinado. Para lo cual, existen diversos tipos de estudios de estabilidad; tales como los estudios de estabilidad a corto plazo, en los cuales han sido diseñados con el fin de aumentar la tasa de degradación química ó física de un medicamento, empleando condiciones extremas de almacenamiento. Estos estudios tienen como objetivo determinar los procesos de degradación y predecir la vida útil del medicamento, en condiciones normales de almacenamiento. Los resultados de estudios de estabilidades aceleradas deben ser complementados por los estudios efectuados en condiciones normales o en condiciones definidas de almacenamiento. (1)

En el presente trabajo de tesis, se realizaron dos investigaciones en dos diferentes presentaciones de jarabe para adultos y niños y cuyas concentraciones de ambroxol son (30 mg/15mL y 15mg/15mL) de una determinada casa farmacéutica, y se sometieron a un análisis comparativo de estabilidad, tanto a corto, como a largo plazo

3. JUSTIFICACIÓN

En los últimos años, se ha creado la necesidad de brindar productos de alta calidad, esto con el fin de satisfacer las exigencias de los consumidores. Existen varios factores que alteran la integridad y la estabilidad de éstos, desde el momento de su fabricación hasta llegar al consumidor final.

La identidad química, las propiedades fisicoquímicas, microbiológicas y otras propiedades de un medicamento pueden cambiar durante el tiempo que transcurre desde su fabricación hasta el momento de su consumo. Por lo cual es necesario realizar estudios de estabilidad, en corto y largo plazo; en este caso para el jarabe de ambroxol a dos diferentes concentraciones, donde el principio activo es un mucolítico-broncodilatador, muy utilizado por la población en procesos broncopulmonares para mantener libre de secreciones el aparato respiratorio.

Por lo anterior, es importante realizar un análisis comparativo de estos métodos de estabilidad, con el fin de obtener información sobre las condiciones ideales de almacenamiento y determinar la vida útil del medicamento hasta llegar al consumidor final y así garantizar que se cumplan las especificaciones internas establecidas para obtener productos de alta calidad.

4. ANTECEDENTES

4.1 GENERALIDADES

Desde tiempos inmemorables, hasta mediados de los años 50, los preparados farmacéuticos eran sistemas complejos, los cuales eran obtenidos a través de extractos de drogas de origen animal ó vegetal, y se involucraba la estabilidad por observación directa de la conservación de las propiedades físicas y organolépticas.

Hoy en día , los preparados cada vez son más simples y la gran mayoría contienen un solo ingrediente farmacológicamente activo; y en la actualidad se dispone de métodos simples para la evaluación física, química y microbiológica de los medicamentos. Como tal la estabilidad es una propiedad y forma parte del concepto de calidad de un producto, y la vida útil es un valor característico que toma esta propiedad en un determinado producto, en condiciones dadas. Y la fecha de expiración es el límite de la vida útil. (1)

En la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala, dispone de trabajos de tesis sobre variados estudios de estabilidad; se presenta una reseña de los trabajos que tienen relación con el tema a desarrollar:

- Se realizó un análisis comparativo de los métodos de estabilidad acelerada de seis semanas a dos tipos de emulsiones: agua en aceite y aceite en agua, con el objetivo de comprobar si los resultados de ambos son estadísticamente reproducibles y concordantes. Los parámetros analizados fueron organolépticos, viscosidad, densidad, pH, pruebas de centrifugación e índice de acidez. Se concluyó que estadísticamente no hay correlación ni concordancia entre los dos métodos, sin embargo, se puede decir que el estrés sirve de guía para saber el comportamiento futuro de la viscosidad de los dos tipos de emulsiones. (7)
- Se realizó un estudio de estabilidad acelerada de doxiciclina suspensión, por medio de cromatografía líquida de alta resolución, para lo cual se fabricó el lote piloto de dicloxacilina sódica monohidrato granulado para

reconstituir. Las muestras fueron sometidas a temperaturas de 37°C y 45°C durante tres meses, evaluando características físicas y químicas en intervalos de 30 días. Concluyendo que el tiempo de vida útil de la dicloxacilina sódica monohidrato en suspensión es mayor de 2 años, atribuyendo por medio del gráfico probabilístico una fecha de expiración de 52 meses. (8)

- Se evaluó el contenido de sulfato ferroso en jarabes que manufactura la industria nacional, se recurrió a un estudio predictivo del comportamiento activo de las muestras en su presentación comercial, las cuales fueron sometidas a un envejecimiento acelerado y a largo plazo; las muestras fueron analizadas cuantitativamente y cualitativamente. Según resultados se concluye que las muestras analizadas cumplen con la fecha de expira indicada en la etiqueta, manteniéndose la concentración de sulfato ferroso dentro de los límites que establece la farmacopea. (9)
- Se estudió la estabilidad acelerada en cuatro formulaciones de elixir de acetaminofén, puesto que es uno de los preparados más comunes, utilizados por la población. Se calculó el orden de reacción, tiempo de vida y la energía de activación según métodos ya establecidos. De acuerdo con los resultados obtenidos, se concluyó que todas las formulaciones tienen un tiempo de vida útil mayor a 3 años, lo cual demostró que la variación de excipientes utilizados en las formulaciones del presente estudio no interfieren significativamente en la estabilidad del elixir de acetaminofen.(10)
- Se hizo una evaluación de la estabilidad de la glucosa, en la formulación de sales de rehidratación oral, elaboradas por el Laboratorio de Producción de Medicamentos (LAPROMED) . Fue evaluada a diferentes condiciones de humedad y temperatura; las muestras permanecieron por tres meses a 37°C y a 45°C , otras muestras fueron sometidas a 37°C y a 80% de humedad y por último muestras a 25°C – 33°C y 60% de humedad. Según estudios realizados y resultados obtenidos, se concluyó que la fórmula de las sales de rehidratación oral

es químicamente estable en las condiciones extremas a la cual fue expuesta; sin embargo, la apariencia física de las muestras se ve considerablemente afectada, ya que el material de empaque no protege al producto en un alto porcentaje de humedad. (11)

- Se realizó un análisis comparativo de estabilidad acelerada y estabilidad a largo plazo de emulsiones cosméticas, para poder determinar si la estabilidad acelerada era un método confiable para predecir el tiempo de vida útil de dichas emulsiones. Para lo cual se utilizaron un total de 20 muestras de emulsiones cosméticas aceite en agua y agua en aceite; sometiéndolas a temperaturas extremas, ya determinadas por la literatura; realizándoles estudios organolépticos y fisicoquímicos. Llegando a la conclusión de que las características analizadas se encuentran entre los rangos establecidos al comparar los resultados de las muestras sometidas a corto plazo como las de a largo plazo. (6)

5. OBJETIVOS

5.1 GENERAL

- 5.1.1** Hacer un análisis comparativo de dos métodos de estabilidad, siendo éstos estabilidad a largo plazo y estabilidad a corto plazo en dos diferentes concentraciones de jarabe de ambroxol , manufacturados por una determinada casa farmacéutica.

5.2 ESPECIFICO

- 5.2.1** Demostrar que los estudios de la estabilidad acelerada ayuda a predecir el comportamiento en condiciones normales de almacenamiento.
- 5.2.2** Determinar las características de las muestras almacenadas por un período de dos años en condiciones normales.
- 5.2.3** Comparar los resultados obtenidos en los dos diferentes estudios de estabilidad, tanto a largo plazo como a corto plazo.
- 5.2.4** Determinar cual es la temperatura ideal de almacenamiento para los jarabes de ambroxol.

6. HIPÓTESIS

La estabilidad acelerada (6 meses a las siguientes condiciones de temperatura: 4°C ; 40°C y de 15°C – 30°C), es un método confiable para predecir el tiempo de vida útil (2 años a temperatura ambiente de 15°C – 30°C) de los jarabes de ambroxol a dos diferentes presentaciones de niños y adultos en concentraciones (15mg/ml y 30mg/ml) elaborados por una determinada casa farmacéutica.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 UNIVERSO DE TRABAJO

En el presente trabajo se utilizara un total de 204 muestras de jarabe de ambroxol a concentración de 15mg/ml de un solo lote y 204 muestras de jarabe de ambroxol a concentración de 30mg/ml de un solo lote para que los resultados sean homogéneos, manufacturados por una casa farmacéutica específica.

7.2 MUESTRA DE TRABAJO

Jarabe de ambroxol a 15mg/ml y 30 mg/ml de concentración, de un mismo lote respectivamente. Elaborado por una determinada casa farmacéutica.

7.3 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

7.3.1 Muestreo: el muestreo se realizó totalmente al azar y se tomaron muestras de un solo lote, para obtener homogeneidad en los resultados de ambas concentraciones.

7.3.2 Variantes de Interés: se identificó la variación en concentración de principios activos, viscosidad, densidad, pH, límites microbianos (conteo total aeróbico, mohos y levaduras) y propiedades organolépticas (apariencia, olor, sabor, color), versus el tiempo transcurrido, ya que este sirve como control.

7.3.3 Análisis de los Datos: el análisis estadístico de esta investigación se realizó por medio de la prueba de Dunnett para las características cuantitativas y así hacer comparaciones pareadas, en las cuales el tiempo sirve de control y para las variables cuantitativas se hará un análisis organoléptico.

7.3.4 Interpretación: la interpretación de los datos se realizó por medio de una boleta con los parámetros de comparación. Ver anexo 4,5,6 y 7.

7.4 RECURSOS HUMANOS

Autora de la tesis: Paola María Lemus González

Asesor: Lic. Estuardo Serrano Vives

7.5 RECURSOS MATERIALES

- Reactivos:
 - Etanol 95%
 - Peptona caseina lecitina polisorbato
 - Agar Plate Count fundido
 - Agar Sabouraud fundido
 - Caldo CASO
 - Agar Baird Parker
 - Agar Manitol Sal
 - Agar Vogel Jonson
 - Caldo Infusión Cerebro Corazón (BHI)
 - Plasma de conejo
 - EDTA
 - Plasma humano
 - Azul de Toluidina al 1%
 - Caldo Lactosado
 - Agar MacConkey
 - Eosina Azul de Metileno (EMB)
 - Agar Cetrimida
 - Bicloruro N,N,N,N-tetrametil p-difenilendiamino al 1%
 - Caldo Selenito-Cistina
 - Caldo Tetrionato
 - Caldo Salmosist
 - Agar Bismuto Sulfito
 - Agar Xilosa-Lisina-Desoxicolato
 - Agar Verde brillante Rojo fenol-lactosa

- Materiales y Equipo:
 - Cristalería común de laboratorio:
 - Beakers
 - Agitadores de vidrio
 - Cajas de petrí estériles
 - Asas
 - Hornos
 - Refrigeradora
 - Densímetro
 - Viscosímetro
 - Peachímetro

8. RESULTADOS

8.1 AMBROXOL INFANTIL 15mg/5ml

8.1.1 RESULTADOS A CORTO PLAZO

Corto plazo 15mg/5ml T= 4°C

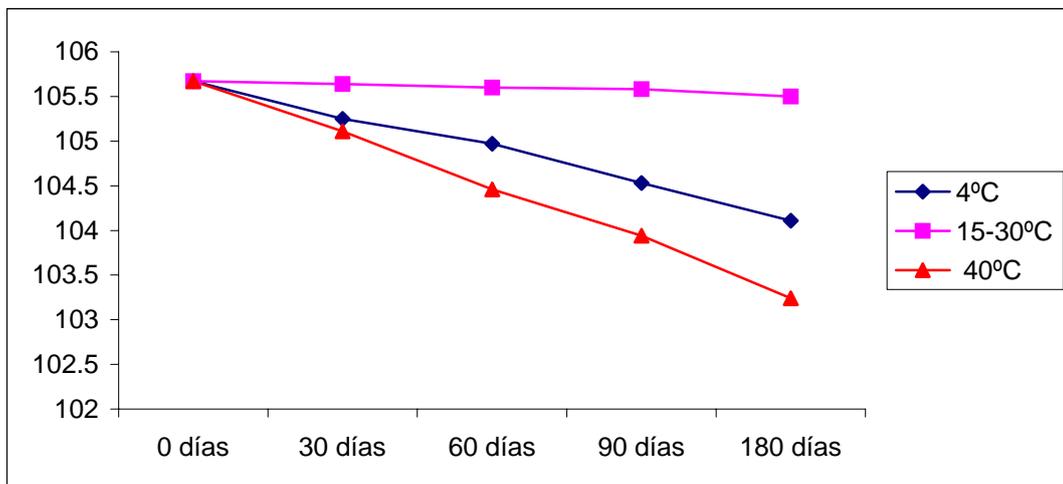
0 días	30 días	60 días	90 días	180 días
105.67	105.25	104.98	104.53	104.11
105.67	105.24	104.97	104.53	104.12
105.67	105.25	104.97	104.54	104.1
105.67	105.25	104.97	104.53	104.11

Corto plazo 15mg/5ml T= 15-30°C

0 días	30 días	60 días	90 días	180 días
105.67	105.63	105.61	105.57	105.49
105.67	105.64	105.6	105.58	105.51
105.67	105.64	105.59	105.58	105.5
105.67	105.64	105.6	105.58	105.5

Corto plazo 15mg/5ml T= 40°C

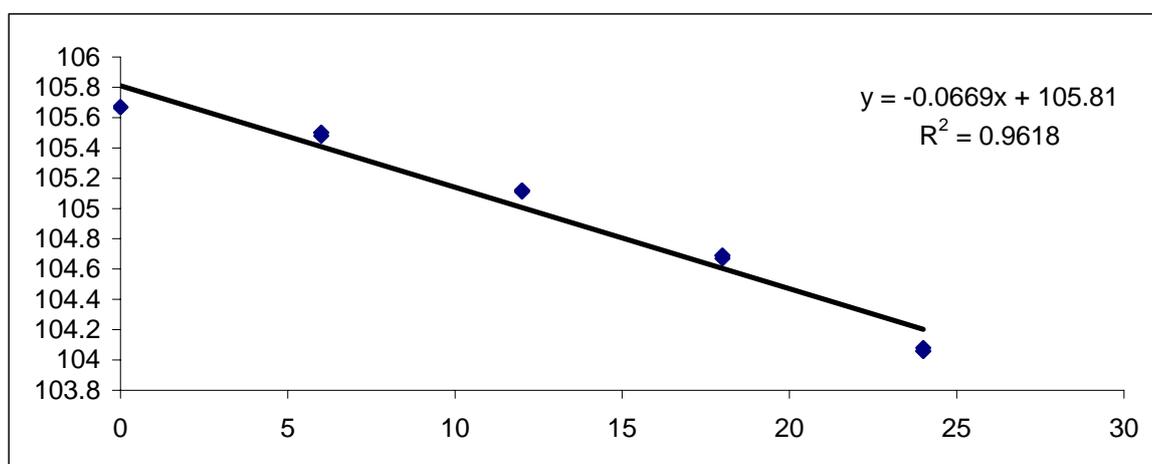
0 días	30 días	60 días	90 días	180 días
105.67	105.11	104.47	103.93	103.25
105.67	105.1	104.46	103.94	103.23
105.67	105.11	104.46	103.65	103.23
105.67	105.11	104.46	103.94	103.24



8.1.2 RESULTADOS A LARGO PLAZO

Largo plazo 15mg/5ml T= 15-30°C

0 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
105.67	105.48	105.12	104.69	104.08
105.67	105.5	105.11	104.69	104.06
105.67	105.5	105.12	104.67	104.06
105.67	105.5	105.12	104.68	104.07



8.1.3 CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS A CORTO PLAZO

Temperatura 4° C	Datos Teóricos	Iniciales 0 días	30 días	60 días	90 días	180 días
Concentración	90 – 110%	105.67 %	105.53 %	105.39 %	105.25 %	104.83 %
Apaciencia	Líquido fluido y claro.	Líquido fluido y claro.				
Color	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro
Olor	Tuti fruti	Tuti fruti				
Sabor	Tuti fruti	Tuti fruti				
pH	3.0 – 4.5	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2
Densidad	1.09 – 1.20 g/ml	1.16	1.16	1.16	1.16	1.16
Viscosidad	5 – 10 cps (a 25°C)	5	5	5	5	5

Temperatura 15-30° C	Datos Teóricos	Iniciales 0 días	30 días	60 días	90 días	180 días
Concentración	90 – 110%	105.67 %	105.64 %	105.60 %	105.58 %	105.50 %
Apaciencia	Líquido fluido y claro.	Líquido fluido y claro.				
Color	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro
Olor	Tuti fruti	Tuti fruti				
Sabor	Tuti fruti	Tuti fruti				
pH	3.0 – 4.5	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2
Densidad	1.09 – 1.20 g/ml	1.16	1.16	1.16	1.16	1.16
Viscosidad	5 – 10 cps (a 25°C)	5	5	5	5	5

Temperatura 40° C	Datos Teóricos	Iniciales 0 días	30 días	60 días	90 días	180 días
Concentración	90 – 110%	105.67 %	105.40 %	105.11 %	104.83 %	104.00 %
Apaciencia	Líquido fluido y claro.	Líquido fluido y claro.				
Color	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro
Olor	Tuti fruti	Tuti fruti				
Sabor	Tuti fruti	Tuti fruti				
pH	3.0 – 4.5	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2
Densidad	1.09 – 1.20 g/ml	1.16	1.16	1.16	1.16	1.16
Viscosidad	5 – 10 cps (a 25°C)	5	5	5	5	5

8.1.3 CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS A LARGO PLAZO

Temperatura 15-30° C	Datos Teóricos	Iniciales 0 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Concentración	90 – 110%	105.67 %	105.50 %	105.21 %	104.97 %	104.75 %
Apaciencia	Líquido fluido y claro.	Líquido fluido y claro.				
Color	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro
Olor	Tuti fruti	Tuti fruti				
Sabor	Tuti fruti	Tuti fruti				
pH	3.0 – 4.5	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2
Densidad	1.09 – 1.20 g/ml	1.16	1.16	1.16	1.16	1.16
Viscosidad	5 – 10 cps (a 25°C)	5	5	5	5	5

8.2 AMBROXOL ADULTO 30mg/5ml

8.2.1 RESULTADOS A CORTO PLAZO

Corto plazo 30mg/5ml T= 4°C

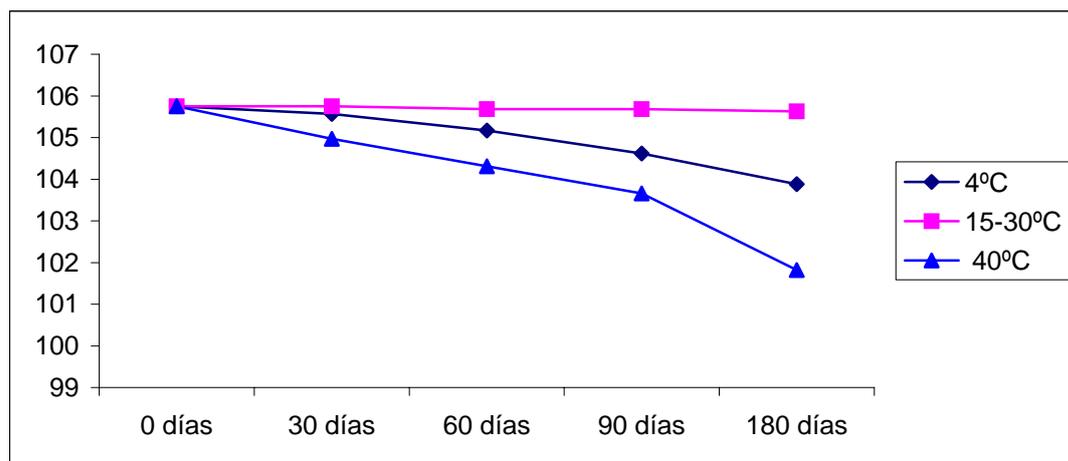
0 días	30 días	60 días	90 días	180 días
105.75	105.58	105.17	104.62	103.88
105.75	105.57	105.18	104.62	103.89
105.75	105.56	105.17	104.63	103.87
105.75	105.57	105.17	104.62	103.88

Corto plazo 30mg/5ml T= 15-30°C

0 días	30 días	60 días	90 días	180 días
105.75	105.75	105.69	105.68	105.63
105.75	105.75	105.68	105.67	105.62
105.75	105.75	105.68	106.68	105.63
105.75	105.75	105.68	105.68	105.63

Corto plazo 30mg/5ml T= 40°C

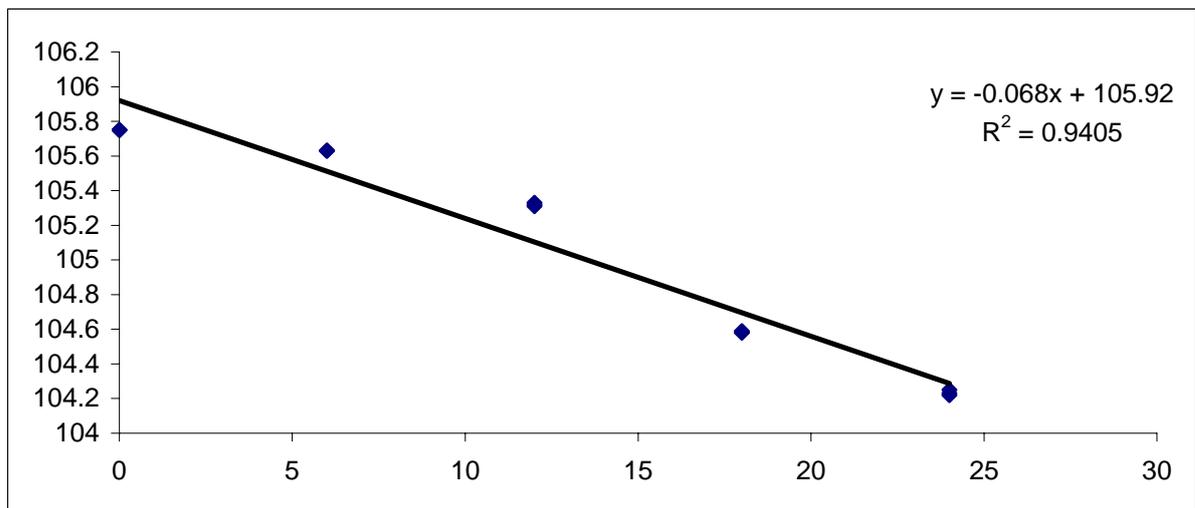
0 días	30 días	60 días	90 días	180 días
105.75	104.97	104.31	103.65	101.83
105.75	104.98	104.32	103.66	101.82
105.75	104.97	104.31	103.66	101.82
105.75	104.97	104.31	103.66	101.82



8.2.2 RESULTADOS A LARGO PLAZO

Largo plazo 30mg/5ml T= 15-30°C

0 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
105.75	105.63	105.33	104.58	104.23
105.75	105.63	105.32	104.59	104.22
105.75	105.63	105.31	104.58	104.25
105.75	105.63	105.32	104.58	104.23



8.2.3 CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS A CORTO PLAZO

Temperatura 4° C	Datos Teóricos	Iniciales 0 días	30 días	60 días	90 días	180 días
Concentración	90 – 110%	105.67 %	105.58 %	105.47 %	105.39 %	105.10 %
Apaciencia	Líquido fluido y claro.	Líquido fluido y claro.				
Color	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro
Olor	Tuti fruti	Tuti fruti				
Sabor	Tuti fruti	Tuti fruti				
pH	3.0 – 4.5	3.5	3.5	3.5	3.2	3.2
Densidad	1.09 – 1.20 g/ml	1.16	1.16	1.16	1.16	1.16
Viscosidad	5 – 10 cps (a 25°C)	5	5	5	5	5

Temperatura 15-30° C	Datos Teóricos	Iniciales 0 días	30 días	60 días	90 días	180 días
Concentración	90 – 110%	105.67 %	105.67 %	105.67 %	105.67 %	105.67 %
Apaciencia	Líquido fluido y claro.	Líquido fluido y claro.				
Color	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro
Olor	Tuti fruti	Tuti fruti				
Sabor	Tuti fruti	Tuti fruti				
pH	3.0 – 4.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
Densidad	1.09 – 1.20 g/ml	1.15	1.15	1.15	1.15	1.15
Viscosidad	5 – 10 cps (a 25°C)	5	5	5	5	5

Temperatura 40° C	Datos Teóricos	Iniciales 0 días	30 días	60 días	90 días	180 días
Concentración	90 – 110%	105.67 %	105.31 %	104.96 %	104.61 %	103.54 %
Apaciencia	Líquido fluido y claro.	Líquido fluido y claro.				
Color	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro
Olor	Tuti fruti	Tuti fruti				
Sabor	Tuti fruti	Tuti fruti				
pH	3.0 – 4.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
Densidad	1.09 – 1.20 g/ml	1.16	1.16	1.15	1.15	1.15
Viscosidad	5 – 10 cps (a 25°C)	5	5	5	5	5

8.2.4 CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS A LARGO PLAZO

Temperatura 15-30° C	Datos Teóricos	Iniciales 0 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Concentración	90 – 110%	105.67 %	105.67 %	105.33 %	104.58 %	104.24 %
Apaciencia	Líquido fluido y claro.	Líquido fluido y claro.				
Color	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro
Olor	Tuti fruti	Tuti fruti				
Sabor	Tuti fruti	Tuti fruti				
pH	3.0 – 4.5	3.5	3.5	3.3	3.2	3.2
Densidad	1.09 – 1.20 g/ml	1.15	1.15	1.15	1.15	1.15
Viscosidad	5 – 10 cps (a 25°C)	5	5	5	5	5

9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el presente trabajo de investigación se realizó un análisis comparativo entre la estabilidad acelerada y a largo plazo de jarabe de ambroxol a dos diferentes concentraciones, lo cual redundará en la vida útil de este medicamento.

De acuerdo a los datos obtenidos luego de realizar el estudio se comprueba que la estabilidad acelerada es un método confiable para predecir el tiempo de vida útil de los jarabes de Ambroxol. Se demostró según los resultados, que la presentación de 15 mg tiene el mismo comportamiento que la de 30 mg; lo cual se dedujo al comparar las dos ecuaciones que se obtuvieron de la regresión lineal aplicada a los datos, es decir, se comprueba que ambos sistemas son equivalentes, lo que indica que independientemente de la concentración, el principio activo se mantiene estable.

Otras variables analizadas en las muestras de los jarabes de ambroxol, fueron: apariencia, color, sabor, pH, densidad y viscosidad. De las cuales la única características monitoriadas durante el estudio que varió levemente fue el pH, pero se mantuvo dentro de las especificaciones de las pruebas organolépticas de ambas concentraciones del jarabe.

Se comparó y comprobó que los resultados obtenidos en el estudio a corto y largo plazo fueron similares, por lo que se infiere que ambos son significativos para la determinación del comportamiento de un producto. En este estudio se determinó que el tiempo de vida útil del jarabe de Ambroxol no se vio afectado por la concentración del principio activo y que es de dos años, debido a que los resultados obtenidos a lo largo de este estudio se encuentran dentro de especificaciones del producto terminado.

Se observó durante el estudio, que el tiempo y la temperatura son factores influyentes en el comportamiento y vida útil en un producto; ya que la concentración a medida que aumenta el tiempo esta disminuye; lo cual también se pudo observar en el estudio a temperatura ambiente (15-30°C), debido a que la concentración tiende a mantenerse a través del tiempo; no así en las otras dos temperaturas, como se pudo

observar en las muestras sometidas a 4°C y a 40°C sufrieron una disminución en la concentración del principio activo, siendo la más significativa a 40°C.

10. CONCLUSIONES

- 10.1** El efecto de la estabilidad a corto plazo para todas las variables estudiadas es el mismo que el de la estabilidad a largo plazo, de manera que la primera puede ser considerada como predictiva de la segunda.
- 10.2** Las muestras almacenadas y analizadas al término de dos años, se encuentran dentro de las especificaciones USP establecidas.
- 10.3** Al hacer la comparación entre gráficas, estas muestran que el principio activo, al ser sometido a variaciones de temperatura y tiempo, la concentración disminuye.
- 10.4** La temperatura ideal de almacenamiento para cualquiera de las dos concentraciones de jarabe de ambroxol, es de 15-30° C.

11. RECOMENDACIONES

- 11.1** Realizar estudios de estabilidad a largo plazo, que confirmen si las características originales en la elaboración de cualquier producto farmacéuticos se mantiene al transcurrir un período determinado en condiciones normales de almacenamiento.

- 11.2** Es importante realizar estudios de estabilidad a corto plazo a productos tanto farmacéuticos, como cosméticos; para predecir el tiempo de vida útil de los mismos.

- 11.3** Enfatizar en la importancia de realizar estudios de estabilidad a productos farmacéuticos y cosméticos para mantener y/o mejorar la calidad que se merece y exige el consumidor.

- 11.4** Colocar la leyenda en el empaque primario y secundario, que especifique las condiciones óptimas de almacenamiento y así garantizar el tiempo de vida útil.

12. BIBLIOGRAFÍA

- 12.1** Reglamento Técnico Unión Aduanera Centro América. R-UAC 11.01.04:02 .
PRODUCTOS FARMACEUTICOS. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE
MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO. Editado por: Consejo Nacional de
Ciencias y Tecnología, CONACYT. Comisión Guatemalteca de Normas,
COGUANOR. Ministerio de Fomento, Industria y Comercio, MIFIC. Secretaría
de Industria y Comercio, SIC.
- 12.2** Reglamento Técnico Unión Aduanera Centro América. R-UAC 11.01.02:02 .
PRODUCTOS FARMACEUTICOS. ETIQUETADO DE PRODUCTOS
FARMACEUTICOS PARA USO HUMANO. Editado por: Consejo Nacional
de Ciencias y Tecnología, CONACYT. Comisión Guatemalteca de Normas,
COGUANOR. Ministerio de Fomento, Industria y Comercio, MIFIC. Secretaría
de Industria y Comercio, SIC.
- 12.3** USP XXIII.
The United Status Pharmacopeia.
United State Pharmacopeial Convention 2000.
- 12.4** USP XXIV / NF XIX
The United Status Pharmacopeia / The Nacional Formulary.
United State Pharmacopeial Convention,. January 2003.
- 12.5** F, Jiménez et. al. CONCEPTOS BASICOS SOBRE ESTABILIDAD.
Universidad de Colombia. Facultad de Ciencias. Departamento de Farmacia.
- 12.6** Villela Ponce, Bertha. ANALISIS COMPARATIVO DE ESTABILIDAD
ACELERADA Y ESTABILIDAD A LARGO PLAZO DE EMULSIONES
COSMETICAS. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San
Carlos de Guatemala. Junio 2002.

- 12.7** Mejicanos López, Rosa María. ANALISIS COMPARATIVO DE DOS METODOS DE ESTABILIDAD ACELERADA UTILIZANDO EMULSIONES ACEITE EN AGUA Y AGUA EN ACEITE. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala. Marzo 2000.
- 12.8** Tello López, Brenda. ESTABILIDAD ACELERADA DE DICLOXACICLINA SUSPENSION PARA RECONSTITUIR POR CROMATOGRAFIA LIQUIDA DE ALTA RESOLUCION. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala. Enero 1996.
- 12.9** Calderón Márquez, Nora. EVALUACION DE LA ESTABILIDAD FISICOQUÍMICA DEL SULFATO FERROSO EN JARABES DE MANUFACTURA EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA NACIONAL. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala. Julio 1994.
- 12.10** Sapón Choz, Ana Patricia. ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA EN CUATRO FORMULACIONES DE ELIXIR DE ACETAMINOFEN. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala. Agosto 1992.
- 12.11** Dávila Hernández, Miriam del Rosario. DETERMINACION DE LA ESTABILIDAD QUIMICA DE LA GLUCOSA POR MEDIO DE PRUEBAS DE ESTABILIDAD ACELERADA EN SALES DE REHIDRATACION ORAL , EMPACADAS EN SOBRES DE POLIETILENO Y FABRICADAS POR LAPROMED. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala. Junio 1991.
- 12.12** Documento escrito, ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS. FUNDAMENTOS FISICOQUÍMICOS Y NORMATIVA EN GUATEMALA, 2002. Departamento de regulación y control de productos farmacéuticos y afines del Ministerio de Salud Pública.

- 12.13** Normativa 6 – 2001, NORMATIVA PARA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS, GUATEMALA 2001. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines del Ministerio de Salud Pública.
- 12.14** Reynolds, James; MARTINDALE THE EXTRA PHARMACOPEIA. 30ed. London Royal Pharmaceutical Society. Londres 1996.
- 12.15** Mendenhall, William; INTRODUCCIÓN A LA PROBABILIDAD Y LA ESTADÍSTICA. Iberoamericana, México 1980.
- 12.16** Levin, Jack; FUNDAMENTOS DE ESTADÍSTICA EN LA INVESTIGACIÓN. Harla, México 1980.
- 12.17** Goodman & Gilman; LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA. 9na edición. McGraw-Hill Interamericana, México 2,000.
- 12.18** León Lachman; THE THEORY AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY. 2da edición. Lea & Febiger, Philadelphia 1976.
- 12.19** THE MERCK INDEX, eleventh edition, Merck&Co. Inc. USA 1989.
- 12.20** PHYSICIANS DESK REFERENCE, 52 edición, Economics Company, USA 1998.
- 12.21** THE MERCK INDEX, 10ma edición, Madrid 1997.
- 12.22** D.H.Shah; SOP “NORMAS DE PROCEDIMIENTOS DE OPERACIÓN”; Businnes Horizons, India 2002.
- 12.23** D.P.S. Coolí y D.H.Shah; MANUAL DE FORMULACIONES DE PREPARACIONES FARMACÉUTICAS; Eastern Publishers, India 2000.

12.24 MARTINDALE, Thirty-third edition, Edited by sean C sweetmen, Chicago 2002.

12.25 Cecil; TRATADO DE MEDICINA INTERNA, 2da edición, McGraw-Hill Interamericana, México 1997.

12.26 Manuel Litter; COMPENDIO DE FARMACOLOGÍA, 3ra edición. El Ateneo, Barcelona 1984.

13. ANEXOS

ANEXO No. 1

METODOS DE ANALISIS.

Ambroxol 15 mg/5 ml :

Preparación de Estándares:

- Procedimiento:
- Pesar 150 mg de Ambroxol Clorhidrato de pureza conocida ó estándar USP.
- Disolver en etanol, agitar y aforar a 25 ml. Concentración obtenida: 6 mg/ml.
- Preparar las disoluciones siguientes, a partir de la solución madre:

DISOLUCIONES <i>(Diluyente etanol)</i>	CONCENTRACION OBTENIDA
6 ml/ 10 ml	3.6 mg/ ml
5 ml/ 10 ml	3.0 mg/ ml
4 ml/ 10 ml	2.4 mg/ ml
3 ml/ 10 ml	1.8 mg/ ml

- Leer los espectros infrarrojos de la solución preparada en un equipo FTIR (Espectrofotometría Infrarroja por transformadas de Fourier, cuantificación que convierte la señal emitida por un interferograma, de una muestra en un espectro de absorción infrarroja).
- Estandarizar y validar la curva de calibración.

Preparación de la muestra para evaluación de Ambroxol HCl:

- Preparar una solución de muestra en etanol, que tenga una concentración final de Ambroxol HCl de 3 mg/ml.
- Leer la solución en equipo FTIR.
- Cuantificar la solución de muestra leída, en la curva de Ambroxol HCl preparada.
- Porcentaje de Ambroxol HCl:

(Concentración obtenida por FTIR/Concentración teórica de la muestra) * 100

ANEXO No. 2

METODOS DE ANALISIS.

Ambroxol 30 mg/5 ml :

Preparación de Estándares:

- Procedimiento:
- Pesar 200 mg de Ambroxol Clorhidrato de pureza conocida ó estándar USP.
- Disolver en etanol, agitar y aforar a 25 ml. Concentración obtenida: 8 mg/ml.
- Preparar las disoluciones siguientes, a partir de la solución madre:

DISOLUCIONES <i>(Diluyente etanol)</i>	CONCENTRACION OBTENIDA
9 ml/ 10 ml	7.2 mg/ ml
8 ml/ 10 ml	6.4 mg/ ml
7 ml/ 10 ml	5.6 mg/ ml
6 ml/ 10 ml	4.8 mg/ ml

- Leer los espectros infrarrojos de la solución preparada en un equipo FTIR (Espectrofotometría Infrarroja por transformadas de Fourier, cuantificación que convierte la señal emitida por un interferograma, de una muestra en un espectro de absorción infrarroja).
- Estandarizar y validar la curva de calibración.

Preparación de la muestra para evaluación de Ambroxol HCl:

- Preparar una solución de muestra en etanol, que tenga una concentración final de Ambroxol HCl de 6 mg/ml.
- Leer la solución en equipo FTIR.
- Cuantificar la solución de muestra leída, en la curva de Ambroxol HCl preparada.
- Porcentaje de Ambroxol HCl:

(Concentración obtenida por FTIR/Concentración teórica de la muestra) * 100

ANEXO No. 3

1. Preparación de la muestra:

Para la dilución inicial se puede usar 10 gramos ó mililitros de la muestra, es una porción representativa.

<i>Concentración de las diluciones</i>	<i>Cantidad de muestra</i>	<i>Cantidad de peptona caseína polisorbato</i>
1:10	10 g ó ml	90 ml
1:100	1 ml de disolución 1:10	9 ml
1:1000	1 ml de disolución 1:100	9 ml

2. Procedimiento para Recuento Aeróbico en Placa:

- Transferir por duplicado 1 ml de cada dilución a cajas de petri estériles.
- Adicionar 20 ml a cada caja de agar Plate Count fundido y enfriado aproximadamente a una temperatura de 45°C.
- Mezclar cuidadosamente el contenido de las cajas en forma ondulada para obtener una buena homogenización.
- Dejar solidificar las cajas.
- Incubar las cajas a 36 +/- 1°C, durante 24 a 48 horas.
- Contar entre 25 y 250 colonias, usando normas de cuantificación.
- Reportar como Unidades Formadoras de Colonias por gramo o mililitro de muestra (UFC/g ó ml).

3. Procedimiento para Recuento de Mohos y Levaduras:

- Sembrar por duplicado 1 ml de cada disolución a cajas de petri estériles.
- A cada caja adicionar 20 ml de agar Sabouraud fundido, previamente enfriado a la temperatura aproximada de 45°C.
- Homogenizar las cajas en forma ondulada.
- Dejar solidificar.
- Incubar las cajas 4 ó 5 días a temperatura ambiente.
- Reportar como Unidades Formadoras de Colonias por gramo ó mililitro.

4. Procedimiento para Aislamiento de *Staphylococcus aureus* :

- Sembrar 1 ml de cada disolución a tubos con 9 ml de caldo CASO.
- Incubar los tubos 24 horas a 36 +/- 1°C.
- Plaquear de preferencia en agar Vogel Jonson, agar Baird Parker y Manitol Sal.
- Incubar las placas por 24 horas a 36 +/- 1°C.
- Examinar las colonias, según sus características morfológicas, crecidas en los medios específicos:

Medio Selectivo	Morfología Colonial
Agar Baird Parker	Colonia negra brillante con zona clara.
Agar Manitol Sal	Colonia amarilla con zona amarilla.
Agar Vogel Johnson	Colonia negra redeada de zona amarilla.

Nota: a las colonias sospechosas con las características mencionadas, sembrar una asada en caldo Infusión Cerebro Corazón (BHI), caldo especialmente adecuado para el cultivo de *Staphylococcus*, destinados a la Prueba de Coagulasa.

4.1 Prueba de Coagulasa en tubo.

- En el tubo colocar 0.5 ml de plasma de conejo con EDTA o de plasma humano.
- Agregar 0.1 ml del cultivo proveniente del caldo BHI.
- Verificar los tubos en 1, 2 y 4 horas mientras se encuentra en incubación a 36°C.
- Si no se produjo un coágulo a las 4 horas, sacar el tubo de la incubadora y dejarlo a temperatura ambiente hasta el siguiente día.
- La formación de un coágulo indica que la prueba es positiva y realizar prueba de DNAsa para confirmar.

4.2 Prueba de DNAsa.

- Si la coagulasa es positiva, de los mismos tubos con caldo BHI plaquear en agar DNAsa que contiene azul de Toluidina al 1%.
- Hacer una siembra espesa.
- Incubar de 18 a 24 horas a 36°C.
- La prueba es positiva si se produce un halo color rosado alrededor de las colonias confirmando la presencia de *S. aureus*.

5. Procedimiento para identificación de *Escherichia coli*:

- Sembrar 1 ml de cada dilución a 9 ml de caldo lactosado.
- Incubar los tubos a 36°C por 24 horas.
- Plaquear en agar MacConkey y Eosina Azul de Metileno (EMB).
- Incubar las placas a 36°C por 24 a 48 horas.
- Examinar colonias sospechosas en cada medio según características indicadas:

Medio Selectivo

Agar EMB

Agar MacConkey

Morfología Colonial

Colonias de color negro-azulado con brillo verde metálico a la luz incidente.

Colonias de color rojo ladrillo eventualmente con zona precipitada, y puede tener el centro de la colonia hundido

Nota: a las colonias sospechosas se les realiza la Prueba de IMViC que determina la presencia de *E.coli* y evaluar los siguientes parámetros:

Indol	Prueba positiva	Formación de anillo color rojo en la interfase del reactivo con el medio.
	Prueba negativa	No hay cambio de color y el reactivo queda amarillo.
Rojo de Metilo	Prueba positiva	El indicador Rojo de Metilo permanece rojo.
	Prueba negativa	El indicador cambia a un color amarillo.
Voges Proskauer	Prueba positiva	Presencia de color rojo o rosado en el medio.
	Prueba negativa	El medio no tiene color o es amarillo.
Citrato de Simmons	Prueba positiva	Crecimiento con viraje azul del indicador.
	Prueba negativa	No hay cambio de color.

Reacciones de *Escherichia coli* a la Prueba de IMViC:

Cepa	Indol	Rojo de Metilo	Voges Proskauer	Citrato Simmons
<i>E.coli</i>	+	+	-	-

6. Procedimiento para identificar *Pseudomonas sp.*:

- Sembrar 1 ml de cada dilución a tubos con 9 ml de caldo CASO.
- Incubar los tubos 24 horas a 36°C.
- Plaquear en agar Cetrimida.
- Incubar 24 a 48 horas a 36°C.
- Examinar colonias características color verdoso que presentan bajo luz ultra violeta (UV) fluorescencia color verde.
- Si fuera necesario sembrar en agar P y en agar F para *Pseudomonas*. El agar P favorece la formación de Piocianina/Piorrubina, mientras que el agar F estimula la formación de Fluoresceína, ambos medios permiten una rápida identificación preliminar de la mayoría de especies de *Pseudomonas*.
- Las colonias sospechosas se pueden confirmar con la Prueba de Oxidasa.

6.1 Prueba de Oxidasa:

- Colocar una gota del reactivo dicloruro N,N,N,N-tetrametil p-difenilendiamino al 1% sobre un pedazo de papel filtro.
- Colocar una asada de la colonia sospechosa sobre el papel humedecido utilizando asa de platino o palillo de madera.
- Prueba positiva, si se desarrolla un color azul o morado en el termino de 10 segundos.
- Prueba negativa, no hay desarrollo de color.

Medio Selectivo	Morfología Colonial	Fluorescencia UV	Prueba de Oxidasa
Agar Cetrimide	Colonia verdosa	verdosa	Positiva
Agar F	Colonia amarillenta	amarillenta	Positiva
Agar P	Colonia verdosa	azul	positiva

7. Procedimiento para aislamiento de *Salmonella sp.*

- Sembrar una alícuota de 10 ml de la dilución 1:10 y transferirlos a 90 ml de caldo lactosado para realizar un pre-enriquecimiento.
- Incubar a 36°C por 24 horas.
- Sembrar para enriquecimiento selectivo alícuotas de 10 ml a 90 ml de caldo Selenito-Cistina, caldo Tetracionato y caldo Salmosist respectivamente.
- Incubar el caldo Selenito-Cistina y Salmosist a 36°C por 18 a 24 horas.
- Incubar el caldo Tetracionato a 43°C por 18 a 24 horas.
- Plaquear en medios selectivos Xilosa-Lisina-Desoxicolato (XLD), Bismuto Sulfito (SB), Rambach, y agar Verde brillante Rojo fenol, lactosa-sacarosa (BPLS).
- Incubar las placas a 36°C por 24 a 48 horas.
- Examinar colonias sospechosas que poseen las siguientes características :

Medio Selectivo	Morfología Colonial
Agar Bismuto Sulfito	Colonias negras o verdosas con brillo metálico.
Agar Rambach	Colonias de color rojo.
Agar Xilosa-Lisina-Desoxicolato	Colonias rojas con o sin centro negro.
Verde brillante Rojo fenol-lactosa	Colonias rojo-rosadas con halo rojo.

7.1 Confirmación Bioquímica básica:

- Seleccionar colonias sospechosas de *Salmonella*.
- Sembrar en la batería de pruebas bioquímicas.
- Sembrar una cepa patrón de *Salmonella* para comparar con las colonias sospechosas.
- Examinar las reacciones típicas:

Cepa	<i>S. choleraesuis</i>	<i>S. paratyphi</i>	<i>S. typhi</i>
Prueba básica	Gas H ₂ S	Gas H ₂ S	Gas H ₂ S
TSI	K/A + +/-	K/A - +/-	K/A - +/-
LIA	K/K - +/-	K/A - -	K/K(N) - +/-
Citrato Simmons	Variable	Negativo	Negativo
Movilidad	Positivo	Positivo	Positivo
Indol	Negativo	Negativo	Negativo
Ureasa	Negativo	Negativo	Negativo
Malonato	Negativo	Negativo	Negativo

- K/A = Reacción alcalino/ácida
- K/K(N) = Reacción alcalino/ácida
- +/- = Reacción variable mayoría positiva
- + = Reacción positiva
- = Reacción negativa

7.2 Serología:

La serología se realiza después de obtener pruebas bioquímicas que concuerden con las características del microorganismo buscado. La bioquímica y serología son complementarias para llegar a la identificación correcta.

La confirmación serológica es esencial para la identificación de *Salmonella*. Se realiza por técnicas de aglutinación en lámina, iniciando con el antisuero polivalente que incluye los serogrupos de A-I y Vi (antígeno de virulencia). Una aglutinación con este antisuero determina que es un miembro del género *Salmonella*.

7.2.1 Procedimiento:

- Preparar una suspensión densa del microorganismo emulsificado, el crecimiento del TSI en aproximadamente 0.5 ml de solución salina estéril o utilizar directamente el cultivo.
- Dividir un porta objetos a la mitad.
- En el primer lado colocar una gota del antisuero polivalente O.
- En el segundo lado colocar una gota de la solución salina como control negativo.
- Transferir una gota de la suspensión proveniente del TSI o una asada del cultivo y emulsificar en la gota de la solución salina.
- Transferir una segunda gota o asada del TSI a la gota de antisuero y mezclar bien para obtener una mezcla homogénea.
- Rotar la lámina por 1 minuto y observar si se produce aglutinamiento. Si la prueba es positiva, la aglutinación se produce rápidamente.
- Si hubo aglutinación y se cuenta con antisuero de grupo, proceder a identificar el grupo al cual pertenece la cepa utilizando antisuero para los grupos .

Antisuero (+)	Especie
Polivalente A-I + Vi	<i>Salmonella spp</i>
Polivalente D	<i>Salmonella typhi</i>
Polivalente Vi	<i>Salmonella typhi</i>
Polivalente A	<i>Salmonella paratyphi A</i>
Polivalente B	<i>Salmonella paratyphi B</i>

8. Informe de análisis:

- El recuento aeróbico en placa (RAP) en UFC/g ó ml de muestra.
- El recuento de mohos y levaduras en UFC/g ó ml de muestra.
- Presencia o ausencia de : *S. aureus*
E. coli
Pseudomonas
Salmonella

9. Límites microbiológicos recomendados para medicamentos:

Recuento aeróbico en placa: No mayor de 1,000 UFC/g ó ml.

Recuento de mohos y levaduras: No mayor de 100 UFC/g ó ml.

Coliformes totales y focales: Negativo.

Ausencia de microorganismos patógenos.

ANEXO No. 4

Nombre comercial:

Nombre genérico:

Concentración: 30 mg/ 5 ml

No. Lote:

Fecha de fabricación:

	Datos Teóricos	Iniciales 0 días	30 días	60 días	90 días	180 días
Concentración	90 – 110%					
Apaciencia	Líquido fluido y claro.					
Color	Incoloro					
Olor	Tuti fruti					
Sabor	Tuti fruti					
pH	3.0 – 4.5					
Densidad	1.09 – 1.20 g/ml					
Viscosidad	5 – 10 cps (a 25°C)					

Análisis Microbiológico:

	Datos Teóricos	Iniciales 0 días	30 días	60 días	90 días	180 días
Recuento Aeróbico en Placa	Máximo de 1,000 UFC/ml ó g					
Recuento de Mohos y Levaduras	Máximo de 100 UFC/ml ó g					
Patogenas	Ausentes					

ANEXO No. 5

Nombre comercial:

Nombre genérico:

Concentración: 15 mg/ 5 ml

No. Lote:

Fecha de fabricación:

	Datos Teóricos	Iniciales 0 días	30 días	60 días	90 días	180 días
Concentración	90 – 110%					
Apaciencia	Líquido fluido y claro.					
Color	Incoloro					
Olor	Tuti fruti					
Sabor	Tuti fruti					
pH	3.0 – 4.5					
Densidad	1.09 – 1.20 g/ml					
Viscosidad	5 – 10 cps (a 25°C)					

Análisis Microbiológico:

	Datos Teóricos	Iniciales 0 días	30 días	60 días	90 días	180 días
Recuento Aeróbico en Placa	Máximo de 1,000 UFC/ml ó g					
Recuento de Mohos y Levaduras	Máximo de 100 UFC/ml ó g					
Patogenas	Ausentes					

ANEXO No. 6

Nombre comercial:

Nombre genérico:

Concentración: 30 mg/ 5 ml

No. Lote:

Fecha de fabricación:

	Datos Teóricos	Iniciales 0 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Concentración	90 – 110%					
Apaciencia	Líquido fluido y claro.					
Color	Incoloro					
Olor	Tuti fruti					
Sabor	Tuti fruti					
pH	3.0 – 4.5					
Densidad	1.09 – 1.20 g/ml					
Viscosidad	5 – 10 cps (a 25°C)					

Análisis Microbiológico:

	Datos Teóricos	Iniciales 0 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Recuento Aeróbico en Placa	Máximo de 1,000 UFC/ml ó g					
Recuento de Mohos y Levaduras	Máximo de 100 UFC/ml ó g					
Patogenas	Ausentes					

ANEXO No. 7

Nombre comercial:

Nombre genérico:

Concentración: 15 mg/ 5 ml

No. Lote:

Fecha de fabricación:

	Datos Teóricos	Iniciales 0 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Concentración	90 – 110%					
Apaciencia	Líquido fluido y claro.					
Color	Incoloro					
Olor	Tuti fruti					
Sabor	Tuti fruti					
pH	3.0 – 4.5					
Densidad	1.09 – 1.20 g/ml					
Viscosidad	5 – 10 cps (a 25°C)					

Análisis Microbiológico:

	Datos Teóricos	Iniciales 0 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Recuento Aeróbico en Placa	Máximo de 1,000 UFC/ml ó g					
Recuento de Mohos y Levaduras	Máximo de 100 UFC/ml ó g					
Patogenas	Ausentes					

