

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



**ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO Y MICROBIOLÓGICO DEL SULFATO DE ZINC,
COMO INDICADOR DE ESTABILIDAD, EN JARABES ELABORADOS EN EL
LABORATORIO DE PRODUCCIÓN DEL HOSPITAL GENERAL
SAN JUAN DE DIOS, CIUDAD DE GUATEMALA**

Jessica Anaí Rodas Rodríguez

Licenciada Maritza Sandoval L. MAI.
Supervisora de EDC-QF del Hospital General San Juan de Dios

Guatemala, Marzo de 2009.

JUNTA DIRECTIVA

Oscar Cobar Pinto, Ph.D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto	Secretario
Licda. Lillian Raquel Irving Antillón, M.A.	Vocal I
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal II
Lic. Luis Antonio Gálvez Sanchinelli	Vocal III
Br. Andrea Alejandra Alvarado Álvarez	Vocal IV
Br. Aníbal Rodrigo Sevillanos Cambroneró	Vocal V

AGRADECIMIENTOS

A:

Dios: Por brindarme la vida y llenarme de fe, amor, salud y fortaleza para alcanzar mis metas, y por todas las bendiciones recibidas.

La Virgen María: Por ser mi ejemplo a seguir como mujer.

Universidad de San Carlos de Guatemala y a la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia: Por los conocimientos adquiridos y por mi formación profesional.

Licda. Maritza Sandoval, Licda. Julia García y Licda. Haydee García: Por todo su apoyo, sus conocimientos y consejos brindados a lo largo de esta investigación.

Laboratorio de Producción de la Farmacia Interna del Hospital General San Juan de Dios: Por colaborar y apoyarme en la realización de esta investigación.

Mis compañeros: Por todos los momentos compartidos, por su apoyo y cariño.

A todas aquellas personas que colaboraron de una u otra forma en la realización del presente informe de tesis y que creyeron en mí.

DEDICATORIA

A:

- Mi papá:** Hugo Rodas, por ser mi gran ángel que está conmigo en todo momento. Gracias por enseñarme a luchar por mis sueños y metas y por todo tu amor.
- Mi mamá:** Ana María Rodríguez, por ser mi fortaleza y el mejor ejemplo, por entregarme día con día todo su amor, apoyo incondicional y comprensión, y por ayudarme a forjar un futuro para mi vida.
- Mis hermanas:** Andrea, María José y Pamela, por estar conmigo siempre incondicionalmente, por su apoyo y su amor y por llenarme mi vida de alegría y de orgullo.
- Mi futuro esposo:** Hugo Alejandro Bolaños, por llegar a mi vida y llenarla de felicidad y de amor. Gracias por tu apoyo y comprensión.
- Mis abuelitos:** Rodolfo, Aurora y Carlota (), por todo su amor y consejos y apoyo.
- Mis tíos y tías:** Por sus enseñanzas, por estar conmigo siempre y por el cariño que me han tenido a lo largo de mi vida.

Mis primos y primas: Por todos los momentos y experiencias compartidas y por su apoyo.

Hugo, Thelma, Oscar y

Eduardo Bolaños: Por todo su cariño y apoyo que he recibido desde siempre.

Mis amigos: Por todas las experiencias compartidas que las llevaré siempre conmigo.

ÍNDICE

	Página
1. RESUMEN _____	1
2. INTRODUCCIÓN _____	3
3. ANTECEDENTES _____	5
4. JUSTIFICACIÓN _____	16
5. OBJETIVOS _____	17
6. HIPÓTESIS _____	18
7. MATERIALES Y MÉTODOS _____	19
8. RESULTADOS _____	30
9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS _____	39
10. CONCLUSIONES _____	42
11. RECOMENDACIONES _____	43
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS _____	44
13. ANEXOS _____	49

1. RESUMEN

Los productos farmacéuticos formulados en el laboratorio de producción del Hospital General San Juan de Dios, deben reunir las especificaciones de calidad establecidas por la Farmacopea USP XXIX y XXX; las cuales aseguran su identidad, potencia, calidad y pureza (1) y deben conservar, por determinado tiempo, sus propiedades físicas, químicas y microbiológicas para garantizar su estabilidad.

La estabilidad se define como la capacidad de una fórmula en particular, para mantener las mismas propiedades que poseía al momento de su fabricación.
(1)

El presente trabajo de investigación se realizó con el propósito de comprobar la estabilidad del jarabe de sulfato de zinc, formulado en el laboratorio de producción del Hospital General San Juan de Dios, siendo esto necesario debido a que se carece de estudios anteriores que garanticen el período de estabilidad del jarabe después de su fecha de formulación.

Para el efecto, se evaluaron las características fisicoquímicas y microbiológicas de treinta y cuatro muestras de jarabe de sulfato de zinc, en diferentes concentraciones (10mg/35mL, 50mg/35mL y 75mg/35mL), las que constituyen mayor demanda por el área de pediatría. Cada concentración fue analizada por triplicado y durante dos semanas. Y de esta manera comparar los resultados obtenidos con las especificaciones teóricas establecidas por la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica USP XXX y por la USP XXIX.

De los resultados obtenidos en el estudio, se concluye:

- El 100% de las muestras analizadas cumplen con la concentración del principio activo establecidas por la USP XXX.
- Los resultados obtenidos en las mediciones de pH y densidad se mantienen dentro de los rangos establecidos por la USP XXX por lo que si cumplen.
- Respecto a características organolépticas se mantienen estables durante las dos semanas del análisis.
- En relación al análisis microbiológico se evaluó el recuento aeróbico total, obteniendo un resultado menor de 10UFC/mL, cumpliendo así con las especificaciones de la USP XXIX.
- En referencia al análisis microbiológico, el resultado mostró ausencia de E. coli, Salmonella typha, Staphylococcus aureus y Pseudomonas aeruginosa por lo que sí cumplen con las especificaciones de la USP XXIX.
- En el recuento de mohos y levaduras, las muestras analizadas no cumplen con los límites recomendados para medicamentos, ya que se obtuvieron 300UFC/mL superando a las especificaciones (≤ 100 UFC/mL).

De acuerdo a los resultados anteriores, el jarabe de sulfato de zinc formulado en el laboratorio de producción de Farmacia Interna del Hospital General San Juan de Dios, es estable en su forma fisicoquímica durante diez días a partir de su fecha de producción, no así en la microbiológica; debiendo aplicar adecuadamente las Buenas Prácticas de Manufactura para evitar la presencia de mohos y levaduras, y así garantizar un producto de calidad y que cumpla con su función terapéutica; lo anterior permitirá satisfacer la alta demanda del producto en los servicios de pediatría y en consecuencia atender la recomendación de la OMS y OPS para el tratamiento clínico de las enfermedades diarreicas, y así disminuir la mortalidad infantil, debido a que la diarrea aguda sigue siendo la principal causa de la misma.

2. INTRODUCCIÓN

Con el análisis Físicoquímico, se pueden conocer las características básicas del producto terminado, como pH, densidad, viscosidad, acidez, concentración, características organolépticas, etc., dependiendo de la monografía individual; dicha información puede servir como indicador de estabilidad y además, para establecer los lineamientos relacionados con la fecha de expiración del producto final.

La estabilidad se define como la capacidad de una fórmula en particular, de mantener las mismas propiedades que poseía al momento de su fabricación, en un sistema específico de envase y cierre, las cuales aseguran su identidad, potencia, calidad y pureza. También puede definirse como el tiempo desde la fecha de fabricación y envasado de la fórmula, hasta que su actividad “química o biológica” no es menor que un nivel predeterminado de potencia rotulada y sus características “físicas” no han cambiado en forma apreciable. (1,2)

La fecha de vencimiento es una aplicación e interpretación directa de los conocimientos obtenidos a partir de estudios de ESTABILIDAD. La fecha de vencimiento se define entonces como el tiempo en el cual el preparado se mantendrá estable cuando se almacene bajo las condiciones recomendadas. (2)

El conocimiento de la estabilidad “física” de una fórmula es muy importante, ya que un producto farmacéutico puede parecer fresco, elegante y profesional mientras se mantenga en el estante, pero cualquier cambio en el aspecto físico, como desaparición del color aparición de turbidez, etc., puede modificar las propiedades del medicamento. Además, el principio activo debe estar disponible durante el tiempo establecido, en condiciones normales de almacenamiento. Una ruptura en el sistema físico puede llevar a la no disponibilidad del medicamento para el paciente. (1)

Las causas “químicas” de deterioro de las drogas se clasifican en incompatibilidad, oxidación, reducción, hidrólisis, racemización, decarboxilación y otras, que también pueden conducir a modificación de las cualidades del medicamento. (1)

En el presente trabajo se analizaron las características fisicoquímicas y microbiológicas de treinta y cuatro muestras del jarabe de sulfato de zinc, elaborado en el Laboratorio de Producción de la Farmacia Interna, del Hospital General San Juan de Dios de la Ciudad de Guatemala, como indicadores de estabilidad y así poder establecer la fecha de expiración.

3. ANTECEDENTES

3.1 ESTABILIDAD

Hasta mediados de los años 50, los preparados farmacéuticos eran obtenidos a través de extractos de drogas de origen animal o vegetal, y se involucraba la estabilidad por observación directa de la conservación de las propiedades físicas y organolépticas. (3)

En la actualidad la estabilidad forma parte del concepto de calidad de un producto farmacéutico, y la vida útil es un valor característico que toma esta propiedad en un determinado producto, en condiciones específicas. A su vez, la fecha de expiración es el límite de la vida útil. (3)

La estabilidad es la propiedad de un medicamento contenido en un envase de determinado material para mantener dentro del rango de especificaciones del diseño original o según las normativas de la Farmacopea, durante el tiempo de almacenamiento y uso las características físicas, químicas, fisicoquímicas y microbiológicas entre los límites especificados. (2)

Se realizan estudios de estabilidad a los medicamentos, los cuales son pruebas que se efectúan para determinar el período de caducidad y las condiciones de almacenamiento para que sus características físicas, químicas, fisicoquímicas y microbiológicas permanezcan dentro de los límites especificados bajo influencia de diversos factores ambientales como temperatura, humedad y luz. (3)

Factores que inciden sobre la estabilidad de un producto farmacéutico:

- Actividad del o de los componentes activos.
- La interacción potencial entre los componentes activos e inactivos.

- Proceso de elaboración.
- La forma posológica.
- El sistema de recipiente.
- Revestimiento y cierre.
- Condiciones ambientales durante el transporte.
- Almacenamiento y manipulación.
- Tiempo transcurrido desde la elaboración hasta el uso del producto.

El conocimiento de la estabilidad física de una fórmula es muy importante por tres razones:

- Un producto farmacéutico tiene que tener un aspecto fresco, elegante y profesional todo el tiempo que permanezca en los estantes.
- Algunos productos se expenden en recipientes de dosis múltiples, hay que asegurar la uniformidad del contenido de componente activo.
- Principio activo disponible al paciente durante todo el tiempo de vida.

Las causas químicas que deterioran a los medicamentos han sido clasificadas como:

- Incompatibilidad
- Oxidación
- Reducción
- Hidrólisis
- Racemización y otras.

La finalidad principal de todo programa destinado a asegurar la calidad es idear y poner en práctica sistemas y procedimientos que provean una gran probabilidad de que cada dosis o envase de un producto farmacéutico tenga características y propiedades homogéneas (dentro de límites razonablemente aceptables) para asegurar la eficacia clínica y la inocuidad de la formulación.

Es fundamental emprender un plan amplio de ensayos de estabilidad para ampliar el programa de control de calidad. (2 y 3)

3.2 BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA

Buenas prácticas de manufactura es un conjunto de normas y procedimientos a seguir en la industria farmacéutica para conseguir que los productos sean fabricados de manera consistente y acorde a ciertos estándares de calidad. (3 y 15)

Este sistema se elaboró para minimizar errores en la manufactura de productos farmacéuticos. Ya que nunca se puede asegurar al 100% que los errores vayan a detectarse al someter al producto a las pruebas finales, es decir, antes de ser distribuido. (3 y 15)

Es importante destacar que las Buenas Prácticas de Manufactura tienen tres objetivos claros: evitar errores, evitar contaminación cruzada del producto fabricado con otros productos y garantizar la trazabilidad hacia adelante y hacia atrás en los procesos. Sin embargo, la base de estas normativas de calidad es la seguridad del paciente durante el uso de los medicamentos destinados a la prevención, atenuación y recuperación de la salud. (3 y 15)

3.3 SULFATO DE ZINC

3.3.1 DESCRIPCIÓN: (4)

El sulfato de zinc es un compuesto químico cristalino blanco o cristales incoloros, de fórmula $ZnSO_4$, aunque siempre va acompañado de un determinado número de moléculas de agua de hidratación. En este caso es sulfato de zinc monohidratado ($ZnSO_4 \cdot H_2O$) que es fácilmente soluble

en agua y prácticamente insoluble en alcohol. Cada gramo de sulfato de zinc representa 3.5mmol de zinc (7mEq), y aproximadamente 220mg de sulfato de zinc equivalen a 50mg de zinc.

3.3.2 USOS TERAPÉUTICOS:

El zinc es un elemento esencial de la nutrición, es un constituyente de numerosos sistemas enzimáticos, encontrándose en todos los tejidos. La deficiencia de zinc se caracteriza por retraso del crecimiento, trastornos en el desarrollo de tejidos como la piel, sistema inmunológico y mucosa intestinal. El sulfato de zinc se administra por vía oral en la terapia de acrodermatitis enteropática y otras patologías asociadas a esta deficiencia, como ciertos tipos de acné, lupus eritematoso e impétigo, en dosis de hasta 220mg, tres veces al día. (4)

La acrodermatitis enteropática es una rara enfermedad infantil hereditaria que se manifiesta como una incapacidad para absorber cantidades adecuadas de zinc de la dieta. Los síntomas de este padecimiento incluyen un retraso en el crecimiento, diarrea, pérdida del cabello y una erupción rojiza en la piel. La piel alrededor de las uñas puede enrojecer e hincharse. Los suplementos de zinc logran una remisión completa en la enfermedad hereditaria, en dosis de 30 a 150 mg diarios. (5)

En la diarrea aguda, el sulfato de zinc debe utilizarse como adyuvante de las sales de rehidratación oral. Además, estudios realizados, comprueban que la diarrea en niños tratados con suplementos de zinc, disminuye la duración y gravedad, reduciendo así, la incidencia de la diarrea en los dos o tres meses siguientes. (6)

En diferentes estudios realizados se ha reportado que una alteración de elementos trazas esenciales como el zinc, conllevan a una supresión de la inmunidad y a su vez incrementan la susceptibilidad a las infecciones, además de plantear que el zinc influye de forma directa sobre el sistema inmune. (7 y 8)

Las infecciones agudas son frecuentemente asociadas con disminuciones marcadas de zinc y de otros metales trazas importantes en la nutrición humana (9). Desde el punto de vista clínico, se ha encontrado que el riesgo de la morbilidad a las infecciones está influenciado por el estado nutricional de los individuos, por lo que éste es profundamente alterado durante la respuesta a la infección. (10)

La deficiencia de zinc está asociada con un retardo en el crecimiento, empeoramiento del desarrollo sexual, y pobre cicatrización de las heridas (11). También se plantea que es un importante cofactor de la enzima DNA polimerasa, además de la importancia que tiene en la función sobre la membrana celular y la actividad fagocítica. (12)

3.3.3 EFECTOS SECUNDARIOS:

Las reacciones adversas más frecuentes al sulfato de zinc, cuando se administra por vía oral, son gastrointestinales: dolor abdominal, dispepsia, náusea, vómitos, diarrea, irritación gástrica y gastritis. Estas son comunes cuando las sales de zinc se toman con el estómago vacío, por lo que pueden reducirse al administrarse con las comidas. La administración prolongada y a altas dosis por vía oral o parenteral puede conllevar a deficiencia de cobre, con anemia sideroblástica y neutropenia asociadas. (13)

3.3.4 INTERACCIONES:

Puede disminuir fuertemente el efecto de la penicilamina. Su absorción puede verse disminuida por algunos alimentos y forma quelatos con las tetraciclinas. (4)

3.4 JARABE

Los jarabes se usan desde hace mucho tiempo y antes de descubrirse el azúcar, se preparaban con miel. Su empleo se generalizó ampliamente porque enmascaran el sabor desagradable de algunas drogas y se conservan por más tiempo. (14)

Los jarabes son soluciones concentradas de azúcares, como sacarosa, en agua o en otro líquido acuoso. Si se utiliza agua purificada solamente para preparar la solución de sacarosa, la preparación se conoce como *jarabe* o *jarabe simple*. Si la preparación acuosa contiene alguna sustancia medicinal agregada, se designa *jarabe medicado*. (15)

3.4.1 PROPIEDADES:

- Contienen alta concentración de azúcar (45-85%)
 - Densidad específica: no menor a 1.30g/mL (16)
 - Se presentan como líquidos homogéneos, transparentes, brillantes, incoloros o coloreados, de sabor y olor agradable.
 - Como forma farmacéutica tienen una alta prescripción en pediatría.
- (14)

3.4.2 CONSIDERACIONES PARA LA ELABORACIÓN:

- Sacarosa y agua no deben tener contaminación

- Vasos y recipientes limpios.
- Sacarosa cercana a saturación.
- Concentraciones sobre 65% en peso de sacarosa retardan el crecimiento de microorganismos.
- Una concentración saturada puede conducir a la cristalización de una fracción de la sacarosa al modificarse la temperatura.
- El calor puede dar levulosa (fermentación y oscurecimiento). (14,15)

3.4.3 PREPARACIÓN:

Los jarabes se preparan de diversas maneras, y la selección del método apropiado depende de las características físicas y químicas de las sustancias que forman parte de la preparación.

La solución con calor es el método habitual para preparar jarabes cuando el componente principal no es volátil, ni termolábil y cuando se desee una preparación rápida. La sacarosa por lo común se agrega al agua purificada o a la solución acuosa y se calienta hasta obtener la solución. (15)

3.4.4 PRESERVACIÓN:

La USP señala que los jarabes pueden contener conservadores, como glicerina, metilparabeno y ácido benzoico para prevenir el desarrollo de bacterias y hongos. Los jarabes oficiales deben conservarse en frascos bien secos, de preferencia, previamente esterilizados. Además, deben ser llenados por completo, tapados con sumo cuidado y conservados en un lugar fresco y protegido de la luz. (15)

3.4.5 ESTABILIDAD:

En general, los fármacos son menos estables en los medios acuosos que en el estado sólido; por lo tanto es importante estabilizar las soluciones que contengan agua. En estos productos pueden producirse reacciones químicas simples como:

- Interacciones entre los componentes (lo que refleja una formulación deficiente)
- Interacciones entre el envase y el producto
- Un cambio de pH del producto, provocando que componentes sensibles al pH, precipiten u ocurra una reacción directa con agua (hidrólisis). (14)

Factores que modifican la estabilidad:

- Materia prima
- Agua
- Equipos
- Medio ambiente y personal: Pueden contribuir a la contaminación del producto. Los portadores más importantes de agentes contaminantes son las manos y el cabello; por lo tanto, la limpieza general es un factor esencial. Es necesario utilizar cofias durante el proceso de elaboración.
- Material de envase: Debe seleccionarse de manera que no contamine el producto y lo proteja del medio ambiente.
- Consumidor: Se debe instruir al consumidor para que utilice las técnicas correctas de manipulación. (14)

3.5 METODOLOGÍA DE ANÁLISIS

La Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica (USP XXX) contiene la monografía del sulfato de zinc en solución oral, especificando lo siguiente:

- La solución oral del sulfato de zinc no menos de 90.0% y no más de 110.0% de la cantidad etiquetada de sulfato de zinc ($\text{ZnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$). Puede contener uno o más sabores y edulcorantes convenientes.
- Empaque y almacenamiento: Conservar en recipientes bien cerrados, protegido de la luz y mantener en un lugar frío y seco.
- pH: Entre 2.5 y 4.5.
- Gravedad específica: Entre 1.18 y 1.24.
- Ensayo: Transferir a un erlenmeyer de 250mL el volumen exacto de solución oral, equivalente a 99mg de $\text{ZnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Agregar 50mL de agua y 10mL de buffer de cloruro de amonio TS y 0.3mL de negro de ericromo TS, titular con EDTA 0.05M hasta un punto final verde. Cada mL de EDTA 0.05M equivale a 8.973mg de sulfato de zinc ($\text{ZnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$).

3.6 ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DE JARABES

Existe una gran variedad de microorganismos que pueden contaminar las preparaciones líquidas, que abarcan especies de *Salmonella*, *E. coli*, ciertas especies de *Pseudomonas*, entre ellas *P. auruginosa* y *Staphylococcus aureus*.

La USP recomienda evaluar ciertas clases de productos para determinar recuentos de microorganismos y la presencia de indicadores específicos de contaminación microbiana; por ejemplo, los productos de origen vegetal, animal, y algunos productos minerales para garantizar la ausencia de *Salmonella*; las soluciones y las suspensiones orales para garantizar la ausencia de *E. Coli*; los productos de aplicación tópica para garantizar la

ausencia de *P. aeruginosa* y *S. aureus*; los productos para administración rectal, uretral o vaginal para garantizar la ausencia de levaduras y hongos (mohos)

La validez del análisis microbiológico se basa en la capacidad de poner en evidencia los microorganismos presentes en un producto farmacéutico. Por esta razón, antes de establecer en forma rutinaria el análisis de un producto, es necesario demostrar que bajo las condiciones de prueba, es posible recuperar a los microorganismos control previamente inoculados en la muestra. Los análisis que se realizan en productos farmacéuticos no estériles son los siguientes:

- Recuento de microorganismos mesófilos aeróbicos.
- Recuento de mohos y levaduras.
- Presencia de *Staphylococcus aureus*
- Presencia de *Escherichia coli*
- Presencia de *Pseudomonas aeruginosa*
- Presencia de *Salmonella Typha* (17).

3.7 ESTUDIOS REALIZADOS

La Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala, cuenta con trabajos de tesis sobre estudios de estabilidad de medicamentos. A continuación se presenta una breve descripción de los trabajos que tienen relación con el tema a desarrollar:

- González, Paola. Mayo 2006. Evaluación de dos concentraciones de ambroxol en jarabe (30mg/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. Se concluyó que el efecto de la estabilidad a corto plazo es el mismo que el de la estabilidad a largo

plazo, por lo que la estabilidad acelerada es un método confiable para predecir el tiempo de vida útil de dichos jarabes. (19)

- Mejicanos López, Rosa María. Marzo 2000. Análisis comparativo de dos métodos de estabilidad acelerada de seis semanas a dos tipos de emulsiones: aceite en agua y agua en aceite, 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 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. (20)
- Tello López, Brenda. Enero 1996. Estabilidad acelerada dicloxacilina suspensión para reconstituir por cromatografía líquida de alta resolución. Las muestras fueron sometidas a temperatura de 37°C y 45°C durante 3 meses. Se concluyó que el tiempo de vida útil de la dicloxacilina en suspensión es mayor de 2 años, atribuyendo por medio del gráfico probabilístico una fecha de expiración de 52 meses. (21)
- Calderón Márquez, Nora. Julio 1994. Evaluación de la estabilidad fisicoquímica del sulfato ferroso en jarabes que manufactura la industria farmacéutica nacional. Las muestras fueron sometidas a un envejecimiento acelerado y a largo plazo, y analizadas cuantitativa y cualitativamente. Según los resultados, se concluyó que las muestras analizadas cumplen con la fecha de expiración indicada en la etiqueta, manteniéndose la concentración de sulfato ferroso dentro de los límites que establece la farmacopea. (22)

4. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad, se exige que los insertos de los medicamentos brinden información sobre las condiciones recomendadas de almacenamiento y la fecha de vencimiento asignada a la fórmula y el envase específicos. Una vez pasada la fecha de vencimiento, la mayoría de las preparaciones farmacéuticas pierden eficacia y algunas pueden desarrollar un perfil de reacción diferente y adversa en el organismo.

En el presente trabajo de tesis, se pretende evaluar la estabilidad del jarabe de sulfato de zinc, elaborado en el Laboratorio de Producción de la Farmacia Interna del Hospital General San Juan de Dios de la Ciudad de Guatemala, a través del análisis fisicoquímico y microbiológico; con la finalidad de comprobar si la concentración del principio activo se mantiene durante más de siete días que el laboratorio de producción del hospital establece, después de haberse producido, para que dicho jarabe cumpla con su función terapéutica.

La formulación magistral del sulfato de zinc para uso pediátrico, es indicada en pacientes desnutridos en etapa de crecimiento, así como también, supone una mejora en la curación de las heridas y en el estado inmunológico del paciente, lo que redundará en una disminución del número de infecciones y menor tiempo de estancia hospitalaria. Además, tiene un importante y beneficioso efecto en la evolución clínica de la diarrea aguda y persistente, ya que reduce tanto su gravedad como su duración, indicado en el protocolo de OMS y OPS para un tratamiento máximo de diez días.

5. OBJETIVOS

5.1 GENERAL

5.1.1 Analizar fisicoquímica y microbiológicamente el jarabe de sulfato de zinc, elaborado en el laboratorio de producción del Hospital General San Juan de Dios de la ciudad de Guatemala, como indicador de estabilidad.

5.2 ESPECÍFICOS

5.2.1 Verificar si el jarabe de sulfato de zinc cumple con las especificaciones establecidas por la USP XXX y XXIX.

5.2.2 Demostrar que el jarabe de sulfato de zinc permanece estable por más de siete días, en condiciones normales de almacenamiento.

5.2.3 Determinar la concentración y las características fisicoquímicas del jarabe de sulfato de zinc elaborado en el laboratorio de producción de Farmacia Interna del Hospital General San Juan de Dios, como producto viable en la etiqueta.

5.2.4 Evaluar microbiológicamente el jarabe y la solución madre de sulfato de zinc, mediante el recuento de organismos mesófilos aerobios, hongos filamentosos, levaduras y microorganismos indicadores de contaminación.

5.2.5 Establecer las condiciones ideales para la producción de la solución madre y del jarabe de sulfato de zinc.

6. HIPÓTESIS

La concentración del principio activo en el jarabe de sulfato de zinc, elaborado en el Laboratorio de Producción de la Farmacia Interna del Hospital General San Juan de Dios de la ciudad de Guatemala, se mantiene estable por más de los siete días establecidos por dicho laboratorio, en condiciones normales de almacenamiento, después de la fecha de formulación.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 UNIVERSO DE TRABAJO

7.1.1 Población: Jarabe de sulfato de zinc elaborado en el laboratorio de producción de la Farmacia Interna del Hospital General San Juan de Dios, Ciudad de Guatemala.

7.1.2 Muestra: 10 muestras de cada concentración de jarabe de sulfato de zinc (10mg/35mL, 50mg/35mL y 75mg/35mL) para el análisis fisicoquímico, una de cada concentración y una de la solución madre para el microbiológico, analizando un total 34 muestras, elaborados en el laboratorio de producción del Hospital General San Juan de Dios.

7.2 MATERIALES

7.2.1 Reactivos:

- Buffer de cloruro de amonio
- Negro de ericromo
- EDTA 0.05M
- Solución buffer de fosfatos a pH 7.2
- Solución salina 0.85 %
- Caldo digerido de caseína-soya-lecitina-polisorbato20(TWEEN20)
- Agar Tripticasa soya
- Caldo Tripticasa soya
- Agar tripticasa soya-lecitina-polisorbato 80 (TWEEN 80)
- Agar Manitol-Sal
- Agar Baird-Parker

- Agar Vogel-Johnson
- Agar Cetrimida
- Agar Pseudomonas para la detección de fluoresceína
- Agar Pseudomonas para la detección de Píocianina
- Caldo Lactosado
- Caldo selenito cistina
- Caldo tetracionato (tubos de 10 mL.)
- Agar Xilosa-Lisina-Desoxicolato (XLD)
- Agar Sulfito-Bismuto
- Agar Triple azúcar –Hierro (TSI)
- Agar MacConkey
- Plate Count Agar
- Agar Papa Dextrosa (PDA)

7.2.2 Equipo:

- Potenciómetro (modelo: HACH Sension 3)
- Agitador magnético
- Balanza analítica (marca: Ohaus, modelo: gt 210g.)
- Soporte universal
- Pinza
- Cajas de petri de plástico desechables
- Horno (Precision Cientific)

7.2.3 Cristalería:

- Beakers
- Erlenmeyer
- Probeta
- Pipeta volumétrica
- Bureta

- Picnómetro
- Tubos de ensayo

7.2.4 Recursos Institucionales:

- Laboratorio de Producción de la Farmacia Interna del Hospital General San Juan de Dios.
- Laboratorio de Análisis Físicoquímicos y Microbiológicos (LAFYM)
- Departamento de Análisis Aplicado de la Universidad de San Carlos de Guatemala (Laboratorio de Garantía de Calidad)

7.3 DISEÑO DEL ESTUDIO

De tipo experimental totalmente al azar (medidas repetidas) con 10 tratamientos (tiempos de lectura), uno de ellos servirá de control (día cero).

El periodo de tiempo de cuantificación es de 1 – 10 días, de lunes a viernes por dos semanas, para así obtener mejores resultados. Se utilizarán diez muestras de cada concentración (10mg/35mL, 50mg/35mL y 75mg/35mL) para el análisis físicoquímico, una de cada concentración y una de la solución madre para el análisis microbiológico.

Las concentraciones a ser analizadas, son las que más solicitan los médicos del área de pediatría del Hospital al laboratorio de producción, por medio de recetas, por lo que son las muestras representativas del jarabe de sulfato de zinc.

El análisis físicoquímico lo realizará la misma persona cada día y por triplicado, para disminuir margen de error. Y el análisis microbiológico se llevará a cabo en el Laboratorio de Análisis Físicoquímicos y Microbiológicos (LAFYM)

7.3.1 Variantes de interés:

- Concentración del principio activo
- pH
- Gravedad específica
- Características organolépticas (apariencia, olor, sabor, color)
- Características microbiológicas.

7.3.2 Análisis de resultados:

- Análisis de varianza de dos vías para un diseño de medidas repetidas.
- Si hubiera diferencia significativa, se hará la prueba de Dunnett (contra el control o día cero).
- Relacionar Concentración vrs. Tiempo, por medio de un análisis de regresión lineal, ya que permite con la ecuación predecir el límite de tiempo.
- Clasificar las respuestas cuantitativas, de acuerdo a si cumplen o no con lo establecido por la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica USP XXX, con respecto al principio activo. Prueba de Q de Cochran.

7.3.3 Metodología:

- Ensayo: No más de 90% y no menos de 110%, de lo reportado en la etiqueta. Titulación en medio básico con EDTA. Donde cada mL de EDTA 0.05M es equivalente a 8.973mg de sulfato de zinc.

- Uso del potenciómetro para medir pH: (Modelo: HACH Sension 3)
 - 1) Presionar el botón para calibrar.
 - 2) Sacar el electrodo de la solución, y lavarlo con agua destilada,

secarlo con una hoja de papel mayordomo.

- 3) Sumergir el electrodo en la solución estándar de pH 4, y presionar el botón para estándar 1. Sacar el electrodo, lavarlo y secarlo.
- 4) Sumergir el electrodo en la solución estándar de pH 7, y presionar el botón para estándar 2. Sacar el electrodo, lavarlo y secarlo.
- 5) Sumergir el electrodo en la solución estándar de pH 10, y presionar el botón para estándar 3. Sacar el electrodo, lavarlo y secarlo.
- 6) Presionar el botón para obtener la curva de calibración, y anotarlo en el libro de registros, el número debe ser lo más cercano a 1, mayor a 0.9000.
- 7) Sumergir el electrodo en la muestra, se obtendrá el dato de pH.
- 8) La muestra se debe encontrar a temperatura ambiente, ya que las altas, o bajas temperaturas, afectaran los resultados.
- 9) Al terminar de utilizar el potenciómetro, lavar bien el electrodo con agua destilada, secarlo y colocarlo dentro de la solución saturada de KCl.

→ Uso del picnómetro para calcular gravedad específica:

- 1) Limpiar y secar perfectamente el picnómetro.
- 2) La primera medición corresponde al picnómetro limpio y seco, la cual se nombra M1.
- 3) Seguidamente llenar el picnómetro de agua y pesarlo, a esta medida se nombra M2.
- 4) Por último pesar el picnómetro con el líquido problema dentro de él, que se nombra M3.
- 5) A través de la siguiente ecuación se calcula la densidad del líquido problema.
$$\rho = \frac{(M3 - M1)}{(M2 - M1)}$$

→ Análisis Microbiológico:

1) Preparación de las muestras:

- Para cada análisis se debe de contar con por lo menos 10g. o 10mL. de muestra.
- De acuerdo a las características físicas de la muestra, elegir el método adecuado para obtener una solución, suspensión o emulsión sin alterar el número y clase de microorganismos.
- La primera dilución de la muestra debe de ser 1:10.
- En función del grado de contaminación del producto, efectuar las diluciones decimales que se estimen convenientes. Para obtener la segunda dilución del producto, obtener 1mL. de la primera dilución a un tubo conteniendo 9mL. de solución diluída de fosfatos de pH 7.2. Las demás diluciones se realizan de la misma forma.

2) Recuento de organismos mesófilos aerobios:

- Vertido en placa:
 - Efectuar las diluciones decimales necesarias para que por caja se obtengan conteos entre 30 y 300 UFC/mL.
 - Inocular por duplicado cada dilución del producto.
 - Añadir a cada caja de 15-20mL. del medio Trypticasa Soya o agar Trypticasa Soya-Lecitina de Soya-Polisorbato, temperados de 45°C-48°C.
 - Con movimientos suaves rotatorios, mezclar la alícuota de la muestra con el medio de cultivo, evitando derramar el medio.
 - Incubar las cajas en posición invertida a 35°C +/- 2°C, durante 48 – 72 horas.
- Cálculo de UFC:

- Después del período de incubación, contar el número de UFC, auxiliándose de una lupa o cámara de Québec.
- Determinar las UFC de la caja 1 (UFC1) y de la caja 2 (UFC2).
- El promedio se calcula utilizando la siguiente ecuación:

$$\text{UFC} = \left(\frac{\sqrt{\text{UFC}_1 + 0.5} + \sqrt{\text{UFC}_2 + 0.5}}{2} \right)^2 - 0.5$$

Donde:

UFC1: Primera caja por dilución

UFC2: Segunda caja por dilución

- Anotar el promedio de colonias por dilución, informando el número de UFC por g. o mL, considerando el factor de dilución de la muestra.

3) Recuento de hongos filamentosos y levaduras:

- Proceder como se indica en el recuento de organismos mesófilos aerobios, excepto que se utiliza el agar Dextrosa Sabouraud o el agar Dextrosa Papa (PDA).
- Incubar a 22.5° C +/- 2.5°C por 5 a 7 días; o por 5 a 7 días de 20°C a 25°C.
- Anotar el promedio de colonias por dilución, informando el número de UFC por g. o mL, considerando el factor de dilución de la muestra.

4) Identificación de *Pseudomonas aeruginosa* y *S. aureus*:

- Pesar o medir 10g. o mL. de la muestra para 90mL. de caldo Tripticasa Soya.

- Mezclar e incubar a 35°C por 24-48 horas.
- Tomar una asada de este cultivo y sembrar por estría cruzada en los siguientes medios de cultivo:
- Para ***S. aureus***:
 - o Agar Manitol-Sal.
 - o Agar Baird-Parker
 - o Agar Vogel-Johnson
- Incubar por a 35°C por 24 horas.
- Describir las características morfológicas de las colonias y las reacciones bioquímicas observadas en cada uno de los medios inoculados.
- Características de crecimiento de ***S. aureus*** en los diferentes medios utilizados:

Medio de cultivo	Morfología colonial	Morfología microscópica (GRAM)
Manitol-Sal	Colonias amarillas rodeadas de una zona amarilla	Cocos gram positivo, agrupados en racimos
Baird.- Parker	Colonias negras lustrosas rodeadas de zonas claras	Cocos gram positivo, agrupados en racimos
Vogel-Johnson	Colonias negras rodeadas de una zona amarilla	Cocos gram positivo, agrupados en racimos

*Fuente: USP XXVI.

- Las colonias características deben de ser confirmadas utilizando la prueba de Coagulasa.
- Realizar la tinción de GRAM para las colonias sospechosas.
- Para ***Pseudomonas aeruginosa***:
 - o Agar Cetrimida
- Incubar por a 35°C por 24 horas.
- Describir las características morfológicas de las colonias y las reacciones bioquímicas observadas en cada uno de los medios inoculados.

- Características de crecimiento de *Pseudomonas aeruginosa* en los diferentes medios utilizados:

Medio de cultivo	Morfología colonial	Morfología microscópica (GRAM)	Oxidasa
Agar Cetrimida	Colonias verde-azules. A la luz UV. Se observa fluorescencia verde	Bacilos gram negativo	Positiva
Agar Pseudomonas para detección de fluoresceína	Colonias incoloras o amarillentas. A la luz UV. Se observa fluorescencia amarilla.	Bacilos gram negativo	Positiva
Agar para detección de piocianina	Colonias verde-azules. A la luz UV. Se observa fluorescencia azul.	Bacilos gram negativo	Positiva

*Fuente: USP XXVI.

- Las colonias características debe de ser confirmadas utilizando la prueba de Oxidasa.
- Realizar la tinción de GRAM para las colonias sospechosas.

5) Identificación de *Salmonella* spp. y *Escherichia coli*:

- Pesar o medir 10g. o mL. de la muestra para 90 mL. de caldo Lactosado (simple).
- Incubar por 24 horas a 35°C.
- Tomar un mL. del caldo de pre-enriquecimiento y agregarlo a 10 mL. de caldo Selenito-Cistina y 10 mL. de caldo Tetratonato.
- Mezclar e incubar de 18 a 24 horas a 35°C.
- Aislamiento de *Salmonella* spp:
 - Tomar una asada de cada uno de los caldos y resembrar por estría cruzada en los medios:
 - Agar Verde Brillante
 - Agar XLD (Xilosa-Lisina-Desoxicolato)
 - Agar Sulfito Bismuto

- Incubar por 24 horas a 35°C (excepto el agar Sulfito Bismuto, cual puede ser incubado por 48 horas).
- Observar si existen colonias características de *Salmonella*
- Características de crecimiento de ***Salmonella*** spp. en los diferentes medios utilizados:

Medio de cultivo	Morfología colonial	Morfología microscópica (GRAM)
Agar XLD	Colonias que no modifican el medio, rojas con o sin centro negro	Bacilos gram negativos
Agar Sulfito Bismuto	Colonias negras o verdes	Bacilos gram negativos
TSI	Superficie alcalina (roja) y fondo ácido (amarillo), con o sin producción de ácido sulfhídrico (negro).	Bacilos gram negativos

*Fuente: USP XXVI.

- Si se aíslan colonias características de *Salmonella*, entonces, realizar una batería de identificación bioquímica para enterobacterias (TSI, LIA, MIO/SIM, CITRATO, UREA).
- Aislamiento de *Escherichia coli*:
 - A partir del caldo lactosado, aislar resembrando por estría cruzada el Agar Levine-Azul de Metileno (EMB) o el agar McConkey.
 - Características de crecimiento de ***Escherichia coli*** en los diferentes medios utilizados:

Medio de cultivo	Morfología colonial	Morfología microscópica (GRAM)
Agar McConkey	Colonias grandes rosas-rojas, rodeadas de una zona de precipitación.	Bacilos gram negativo

*Fuente: USP XXVI.

- Si se aíslan colonias sospechosas de *Escherichia coli*, entonces, realizar una batería de identificación bioquímica para enterobacterias (TSI, LIA, MIO/SIM, CITRATO, UREA).

6) Pruebas de confirmación:

- Para confirmar un resultado dudoso en cualquiera de los procedimientos anteriores, utilizar 25g. ó 25mL. de muestra, y realizar la prueba como se indica en el procedimiento correspondiente.

7.3.4 Interpretación: Comparar los resultados obtenidos durante las dos semanas del análisis con los datos teóricos establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica USP XXX y por la USP XXIX.

8. RESULTADOS

8.1 ANÁLISIS FISCOQUÍMICO

Se analizaron 10 muestras de cada concentración (10mg/35mL, 50mg/35mL y 75mg/35mL) de jarabe de sulfato de zinc, las mediciones realizadas por triplicado de todas la muestras se encuentran en el anexo No.1, página 50.

8.1.1 Jarabe de Sulfato de Zinc de 10mg/35mL

Tabla No. 1: Primera semana de análisis concentración de 10mg/35mL

PARÁMETROS	DATOS TEÓRICOS	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3	DÍA 4	DÍA 5
CONCENTRACIÓN*	90-110%	107.67%	107.67%	107.67%	107.67%	107.67%
pH	2.5-4.5	3.76	3.76	3.70	3.66	3.63
DENSIDAD (g/mL)	>1.30**	1.31	1.31	1.31	1.31	1.31
APARIENCIA	Solución viscosa					
COLOR	Rosado fuerte					
OLOR	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa
SABOR	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa

* Es el promedio de las tres mediciones. ** Según USP XXX para jarabes (16)

Tabla No.2: Segunda semana de análisis concentración de 10mg/35mL

PARÁMETROS	DATOS TEÓRICOS	DÍA 6	DÍA 7	DÍA 8	DÍA 9	DÍA 10
CONCENTRACIÓN*	90-110%	107.67%	107.67%	96.90%	96.90%	96.90%
pH	2.5-4.5	3.60	3.60	3.58	3.58	3.53
DENSIDAD (g/mL)	>1.30**	1.31	1.31	1.31	1.31	1.31
APARIENCIA	Solución viscosa					
COLOR	Rosado fuerte					
OLOR	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa
SABOR	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa

* Es el promedio de las tres mediciones. ** Según USP XXX para jarabes (16)

8.1.2 Jarabe de Sulfato de Zinc de 50mg/35mL

Tabla No. 3: Primera semana de análisis concentración de 50mg/35mL

PARÁMETROS	DATOS TEÓRICOS	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3	DÍA 4	DÍA 5
CONCENTRACIÓN*	90-110%	108.54%	108.54%	108.54%	108.54%	108.54%
pH	2.5-4.5	3.86	3.86	3.83	3.79	3.75
DENSIDAD (g/mL)	>1.30**	1.31	1.31	1.31	1.31	1.31
APARIENCIA	Solución viscosa					
COLOR	Rosado fuerte					
OLOR	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa
SABOR	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa

* Es el promedio de las tres mediciones. ** Según USP XXX para jarabes (16)

Tabla No. 4: Segunda semana de análisis concentración de 50mg/35mL

PARÁMETROS	DATOS TEÓRICOS	DÍA 6	DÍA 7	DÍA 8	DÍA 9	DÍA 10
CONCENTRACIÓN*	90-110%	108.54%	107.09%	104.80%	104.80%	102.93%
pH	2.5-4.5	3.70	3.59	3.55	3.53	3.48
DENSIDAD (g/mL)	>1.30**	1.31	1.31	1.31	1.31	1.31
APARIENCIA	Solución viscosa					
COLOR	Rosado fuerte					
OLOR	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa
SABOR	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa

* Es el promedio de las tres mediciones. ** Según USP XXX para jarabes (16)

8.1.3 Jarabe de Sulfato de Zinc de 75mg/35mL

Tabla No. 5: Primera semana de análisis concentración de 75mg/35mL

PARÁMETROS	DATOS TEÓRICOS	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3	DÍA 4	DÍA 5
CONCENTRACIÓN*	90-110%	109.30%	109.30%	109.30%	109.30%	109.30%
pH	2.5-4.5	3.98	3.98	3.95	3.93	3.91
DENSIDAD (g/mL)	>1.30**	1.31	1.31	1.31	1.31	1.31
APARIENCIA	Solución viscosa					
COLOR	Rosado fuerte					
OLOR	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa
SABOR	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa

* Es el promedio de las tres mediciones. ** Según USP XXX para jarabes (16)

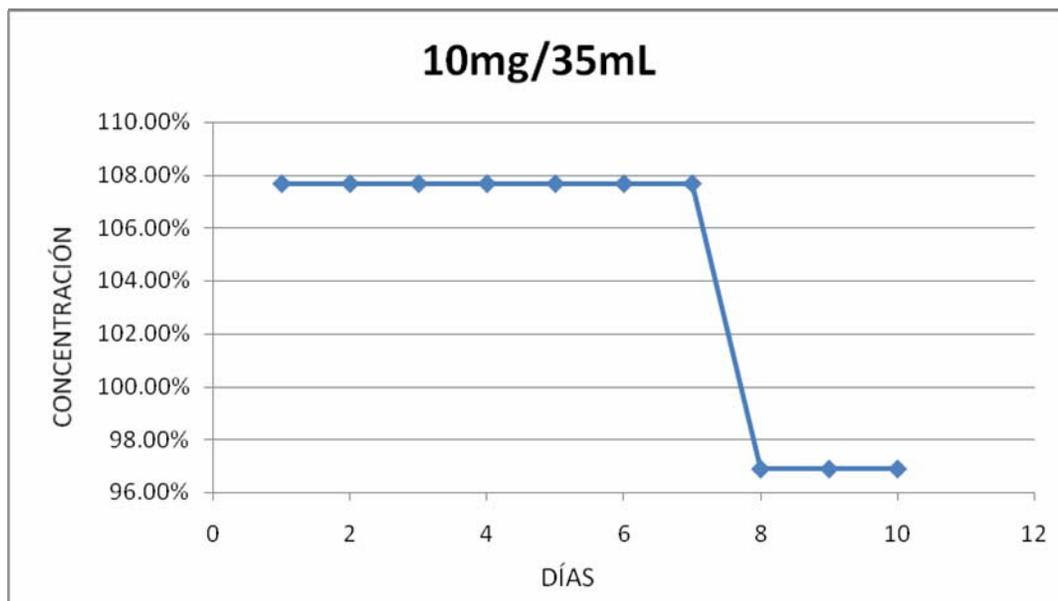
Tabla No. 6: Segunda semana de análisis concentración de 75mg/35mL

PARÁMETROS	DATOS TEÓRICOS	DÍA 6	DÍA 7	DÍA 8	DÍA 9	DÍA 10
CONCENTRACIÓN*	90-110%	109.30%	109.30%	107.81%	107.81%	106.31%
pH	2.5-4.5	3.88	3.87	3.82	3.82	3.78
DENSIDAD (g/mL)	>1.30**	1.31	1.31	1.31	1.31	1.31
APARIENCIA	Solución viscosa					
COLOR	Rosado fuerte					
OLOR	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa
SABOR	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa

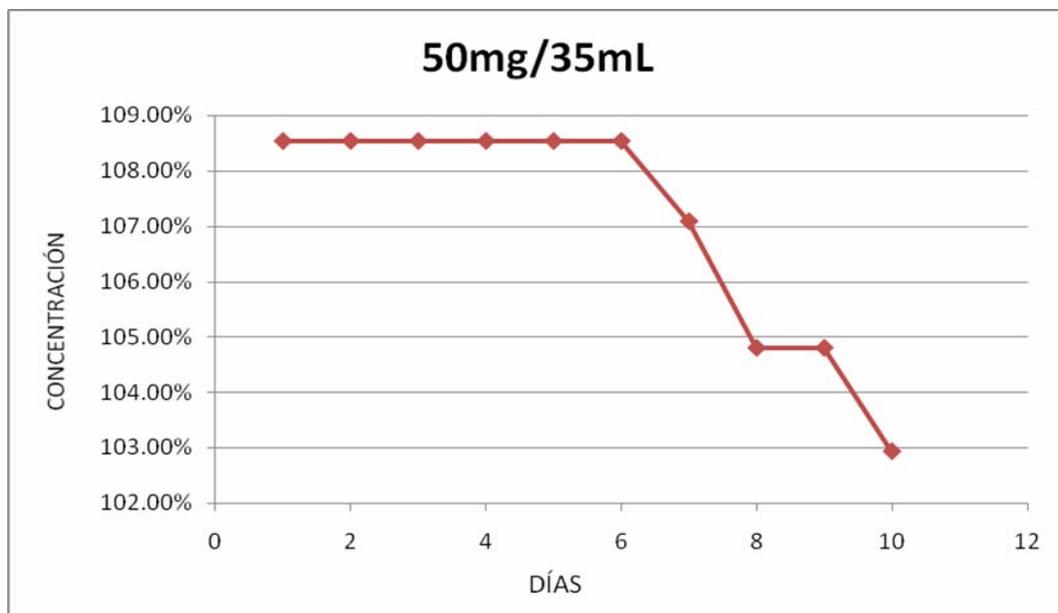
* Es el promedio de las tres mediciones. ** Según USP XXX para jarabes (16)

GRÁFICAS

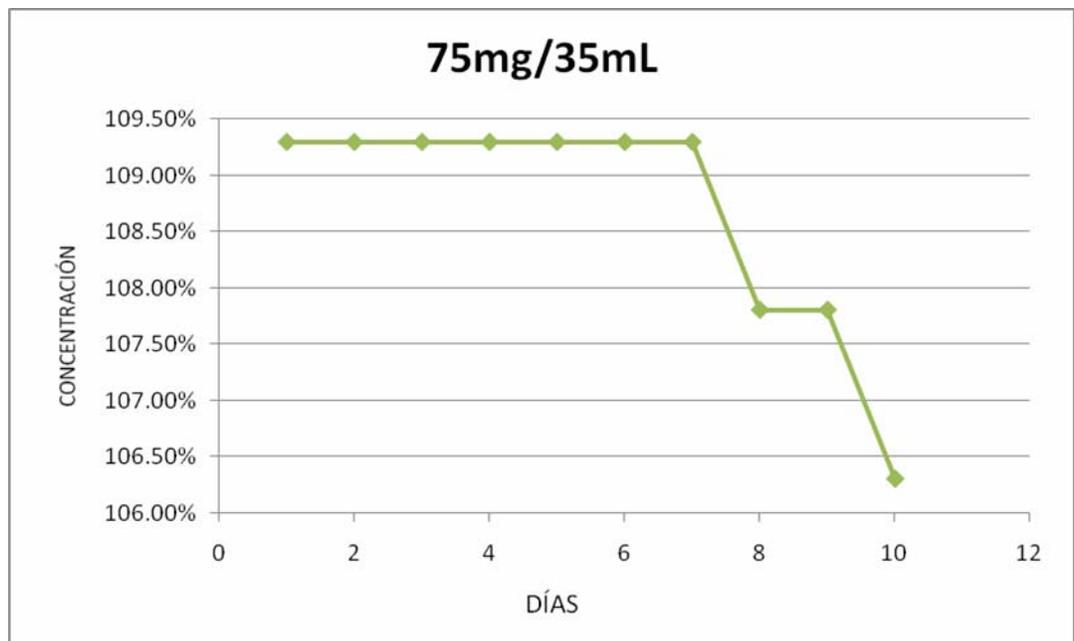
Gráfica No. 1: Concentración de sulfato de zinc de 10mg/35mL versus días de análisis.



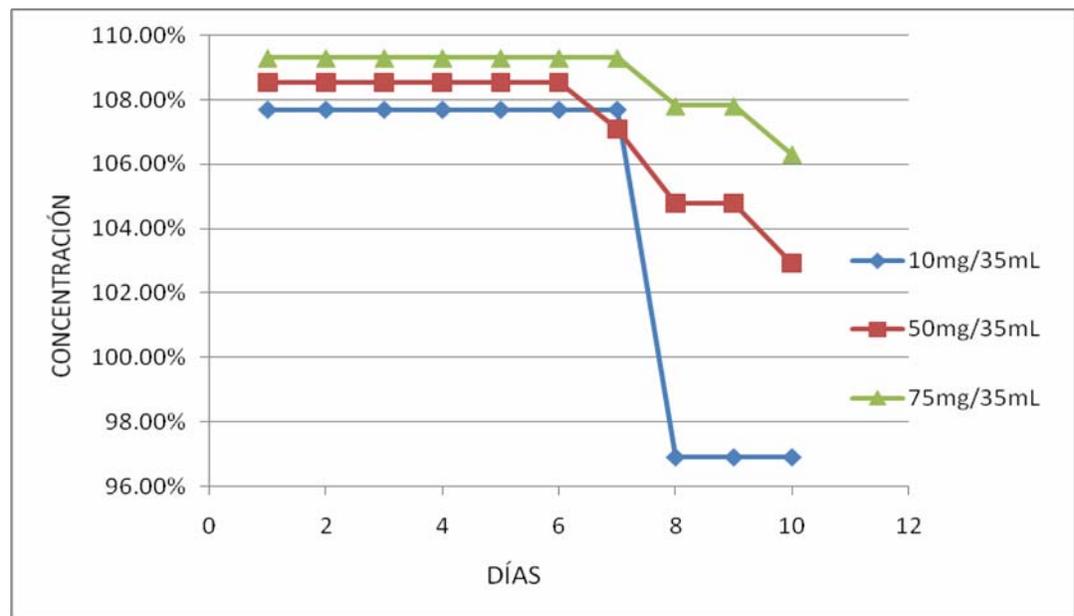
Gráfica No. 2: Concentración de sulfato de zinc de 50mg/35mL versus días de análisis.



Gráfica No. 3: Concentración de sulfato de zinc de 75mg/35mL versus días de análisis.



Gráfica No. 4: Concentración de sulfato de zinc de 10mg/35mL, 50mg/35mL y 75mg/35mL versus días de análisis.



8.2 ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO

Se analizó 1 muestra de cada concentración (10mg/35mL, 50mg/35mL y 75mg/35mL) de jarabe de sulfato de zinc y 1 de la solución madre, durante 2 semanas.

8.2.1 Jarabe de Sulfato de Zinc de 10mg/35mL

Tabla No. 7

ANÁLISIS	ESPECIFICACIÓN USP XXIX	DIMENSIONAL	RESULTADO	DICTAMEN
Recuento aeróbico total	≤ 1000 UFC/mL	UFC/mL (Agar PCA, 3-5 días/32.5±2.5°C)	< 10 UFC/mL	Cumple
Recuento de Mohos y Levaduras	≤ 100 UFC/mL	UFC/mL (Agar PDA, 7 días/22.5±2.5°C)	3.0×10^2 UFC/mL	No cumple
Escherichia coli	Ausencia	Sin dimensionales (Caldo Lactosado, Agar McK, 4 días/32.5±2.5°C)	Ausencia	Cumple
Salmonella typhi	Ausencia	Sin dimensionales (Caldo Lactosado, Agar BPLS, 4 días/32.5±2.5°C)	Ausencia	Cumple
Staphylococcus aureus	Ausencia	Sin dimensionales (Caldo Trypticosa soya, Agar VJ, 4 días/32.5±2.5°C)	Ausencia	Cumple
Pseudomonas aeruginosa	Ausencia	Sin dimensionales (Caldo Trypticosa soya, Agar Cetrimida, 4 días/32.5±2.5°C)	Ausencia	Cumple

UFC/mL = Unidades Formadoras de Colonia por mililitro

PCA = Plate Count Agar

PDA = Agar Papa Dextrosa

McK = Agar Mac Conkey

BPLS = Agar Bilis Lactosa Sacarosa

VJ = Agar Vogel Johnson

8.2.2 Jarabe de Sulfato de Zinc de 50mg/35mL

Tabla No. 8

ANÁLISIS	ESPECIFICACIÓN USP XXIX	DIMENSIONAL	RESULTADO	DICTAMEN
Recuento aeróbico total	≤ 1000 UFC/mL	UFC/mL (Agar PCA, 3-5 días/32.5±2.5°C)	< 10 UFC/mL	Cumple
Recuento de Mohos y Levaduras	≤ 100 UFC/mL	UFC/mL (Agar PDA, 7 días/22.5±2.5°C)	3.0 x 10 ² UFC/mL	No cumple
Escherichia coli	Ausencia	Sin dimensionales (Caldo Lactosado, Agar McK, 4 días/32.5±2.5°C)	Ausencia	Cumple
Salmonella typhi	Ausencia	Sin dimensionales (Caldo Lactosado, Agar BPLS, 4 días/32.5±2.5°C)	Ausencia	Cumple
Staphylococcus aureus	Ausencia	Sin dimensionales (Caldo Trypticosa soya, Agar VJ, 4 días/32.5±2.5°C)	Ausencia	Cumple
Pseudomonas aeruginosa	Ausencia	Sin dimensionales (Caldo Trypticosa soya, Agar Cetrimida, 4 días/32.5±2.5°C)	Ausencia	Cumple

UFC/mL = Unidades Formadoras de Colonia por mililitro

PCA = Plate Count Agar

PDA = Agar Papa Dextrosa

McK = Agar Mac Conkey

BPLS = Agar Bilis Lactosa Sacarosa

VJ = Agar Vogel Johnson

8.2.3 Jarabe de Sulfato de Zinc de 75mg/35mL

Tabla No. 9

ANÁLISIS	ESPECIFICACIÓN USP XXIX	DIMENSIONAL	RESULTADO	DICTAMEN
Recuento aeróbico total	≤ 1000 UFC/mL	UFC/mL (Agar PCA, 3-5 días/32.5±2.5°C)	< 10 UFC/mL	Cumple
Recuento de Mohos y Levaduras	≤ 100 UFC/mL	UFC/mL (Agar PDA, 7 días/22.5±2.5°C)	3.0 x 10 ² UFC/mL	No cumple
Escherichia coli	Ausencia	Sin dimensionales (Caldo Lactosado, Agar McK, 4 días/32.5±2.5°C)	Ausencia	Cumple
Salmonella typhi	Ausencia	Sin dimensionales (Caldo Lactosado, Agar BPLS, 4 días/32.5±2.5°C)	Ausencia	Cumple
Staphylococcus aureus	Ausencia	Sin dimensionales (Caldo Trypticosa soya, Agar VJ, 4 días/32.5±2.5°C)	Ausencia	Cumple
Pseudomonas aeruginosa	Ausencia	Sin dimensionales (Caldo Trypticosa soya, Agar Cetrimida, 4 días/32.5±2.5°C)	Ausencia	Cumple

UFC/mL = Unidades Formadoras de Colonia por mililitro

PCA = Plate Count Agar

PDA = Agar Papa Dextrosa

McK = Agar Mac Conkey

BPLS = Agar Bilis Lactosa Sacarosa

VJ = Agar Vogel Johnson

8.2.4 Solución Madre de Jarabe de Sulfato de Zinc

Tabla No. 10

ANÁLISIS	ESPECIFICACIÓN USP XXIX	DIMENSIONAL	RESULTADO	DICTAMEN
Recuento aeróbico total	≤ 1000 UFC/mL	UFC/mL (Agar PCA, 3-5 días/32.5±2.5°C)	< 10 UFC/mL	Cumple
Recuento de Mohos y Levaduras	≤ 100 UFC/mL	UFC/mL (Agar PDA, 7 días/22.5±2.5°C)	3.0 x 10 ² UFC/mL	No cumple
Escherichia coli	Ausencia	Sin dimensionales (Caldo Lactosado, Agar McK, 4 días/32.5±2.5°C)	Ausencia	Cumple
Salmonella typhi	Ausencia	Sin dimensionales (Caldo Lactosado, Agar BPLS, 4 días/32.5±2.5°C)	Ausencia	Cumple
Staphylococcus aureus	Ausencia	Sin dimensionales (Caldo Trypticosa soya, Agar VJ, 4 días/32.5±2.5°C)	Ausencia	Cumple
Pseudomonas aeruginosa	Ausencia	Sin dimensionales (Caldo Trypticosa soya, Agar Cetrimida, 4 días/32.5±2.5°C)	Ausencia	Cumple

UFC/mL = Unidades Formadoras de Colonia por mililitro

PCA = Plate Count Agar

PDA = Agar Papa Dextrosa

McK = Agar Mac Conkey

BPLS = Agar Bilis Lactosa Sacarosa

VJ = Agar Vogel Johnson

9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el presente trabajo de tesis se realizó el análisis fisicoquímico y microbiológico del jarabe de sulfato de zinc, producido en el laboratorio de producción de la Farmacia Interna del Hospital General San Juan de Dios, en tres diferentes concentraciones (10mg/35mL, 50mg/35mL y 75mg/35mL), las cuales son las más utilizadas por el personal médico del área de pediatría del Hospital General San Juan de Dios. Este estudio fue realizado con el fin de comprobar si el jarabe es estable por más de los siete días establecidos por el laboratorio, después de la fecha de producción, lo que asegura su identidad, potencia, calidad y pureza, y que cumpla con su función terapéutica, ya que el paciente debe llevar el tratamiento ambulatorio recomendado de diez días.

Los parámetros que se evaluaron en el análisis fisicoquímico fueron pH, densidad y el porcentaje de la concentración del principio activo en cada una de las muestras analizadas. De igual manera se evaluaron las características organolépticas (aparición, color, olor y sabor).

Al realizar el ensayo para determinar la concentración del principio activo en las tres diferentes concentraciones analizadas, no se presentaron cambios durante los primeros siete días. En el octavo día, la concentración del principio activo disminuyó de un 107.67% a 96.90% en la concentración de 10mg/35mL (ver pág. 30, tablas No.1 y 2), en la concentración de 50mg/35mL disminuyó de un 108.54% a 104.80% al octavo día y al décimo día a 102.93% (ver pág. 31, tablas No. 3 y 4), y en la concentración de 75mg/35mL, en el octavo día disminuyó de 109.30% a 107.81% y en el décimo día a 106.31% (ver pág. 32, tablas No. 5 y 6). Según el rango establecido por la USP XXX de no más de 90% y no menos de 110% del principio activo, demuestra que durante un período de diez días el jarabe de sulfato de zinc permanece estable.

Las mediciones de pH en las tres concentraciones analizadas fueron disminuyendo con el tiempo, sin embargo, también permanecen dentro del rango establecido por la USP XXX, que es de 2.5 a 4.5 para una solución oral de sulfato de zinc. La densidad siempre se mantuvo constante en 1.31g/mL y según la USP XXX, los jarabes deben tener una densidad no menor a 1.30g/mL, por lo que cumplen con las especificaciones.

Durante los diez días del análisis las características organolépticas (que se presentan en las tablas No.1 a la 6 de las páginas 30 a la 32), se mantuvieron dentro de las especificaciones, sin observar ningún cambio de apariencia, color, olor y sabor, en las tres diferentes concentraciones analizadas.

Se observó durante el estudio, que el tiempo es un factor influyente en el comportamiento y vida útil del jarabe, ya que la concentración del principio activo a medida que aumenta el tiempo, esta disminuye. Sin embargo, el análisis fisicoquímico cumple con todos los parámetros establecidos por la USP XXX para una solución oral de sulfato de zinc, durante los diez días de análisis que se llevó a cabo este estudio. El manual "Nuevas recomendaciones para el tratamiento clínico de la diarrea" editado por la OPS y la OMS recomiendan la administración de suplementos de zinc (sulfato, acetato o gluconato de zinc) durante 10 días para el tratamiento de las enfermedades diarreicas en niños, ya que reduce significativamente la gravedad de la diarrea y la duración del episodio.

Los análisis microbiológicos que se realizaron a las tres muestras de jarabe de sulfato de zinc, en un rango de cero a diez días, en el Laboratorio de Análisis Fisicoquímicos y Microbiológicos (LAFYM), fueron las siguientes pruebas: Recuento aeróbico total, recuento de Mohos y Levaduras, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. Los resultados obtenidos cumplen con las especificaciones de la USP XXIX, a

excepción del recuento de mohos y levaduras, ya que el resultado fue de $3.0 \times 10^2 \text{UFC/mL} = 300 \text{UFC/mL}$, fuera del límite recomendado en medicamentos que es menor o igual a 100UFC/mL , y esto se pudo observar desde el primer día del análisis.

La presencia de mohos y levaduras indican que existe una contaminación microbiana, en uno o más de los componentes del jarabe y de la solución madre de sulfato de zinc. Por lo que se debe de poner en práctica las Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes, para que cumplan con los requisitos de limpieza, desinfección y esterilización del área de trabajo, del equipo, cristalería y de los frascos utilizados para su envasado; y contar con un control adecuado de humedad y temperatura dentro del área de producción.

Es de suma importancia prestar atención y tomar medidas con respecto a este resultado, ya que microbiológicamente el jarabe de sulfato de zinc no cumple con los límites establecidos por la USP XXIX, lo cual no garantiza la calidad del mismo.

El jarabe de sulfato de zinc debe elaborarse en base a las Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes, para que éste pueda permanecer estable y así poder cumplir con su función terapéutica durante diez días para el tratamiento de las enfermedades diarreicas en niños, recomendado por la Organización Mundial de la Salud y por la Organización Panamericana de la Salud.

10. CONCLUSIONES

1. La concentración del principio activo en las muestras analizadas de jarabe de sulfato de zinc (10mg/35mL, 50mg/35mL y 75mg/mL) cumplen con las especificaciones establecidas por la USP XXX (no menos de 90.0% y no más de 110.0% de la cantidad etiquetada de sulfato de zinc), durante los diez días del estudio.
2. El pH y la gravedad específica del jarabe de sulfato de zinc, se encuentran dentro de los rangos establecidos por la USP XXX (pH = 2.5 - 4.5 y gravedad específica = no menor a 1.30g/mL), durante diez días.
3. En el análisis microbiológico, según la USP XXIX, la solución madre y el jarabe de sulfato de zinc cumplen con los límites recomendados para medicamentos, excepto en el recuento microbiano de mohos y levaduras.
4. El jarabe de sulfato de zinc permanece con las propiedades y es estable durante los diez días del análisis, a partir del día de producción, almacenado a una temperatura menor de 30° C, protegido de la luz y de la humedad.
5. En el Laboratorio de Producción de la Farmacia Interna del Hospital General San Juan de Dios, no se están siguiendo las Buenas Prácticas de Manufactura en la producción del jarabe y la solución madre de sulfato de zinc, ya que el 100% de las muestras analizadas presentan crecimiento de mohos y levaduras.

11. RECOMENDACIONES

1. Se deben efectuar análisis similares al presente, en los diferentes jarabes producidos por el mismo laboratorio del hospital, para garantizar medicamentos seguros y de calidad a los pacientes.
2. Se debe elaborar y cumplir un Procedimiento Estándar de Operación para la elaboración de jarabes de sulfato de zinc, con la finalidad de asegurar la estandarización de las operaciones durante el proceso. A la vez, asegura la responsabilidad de los técnicos y operaciones empleadas en la obtención de productos que cumplan con las especificaciones de calidad requeridas. (Ver anexos, PEO No.1)
3. La farmacia interna del hospital se debe preocupar por efectuar programas de capacitación para que el personal cumpla con las Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes.
4. El personal del laboratorio debe cumplir con los Procedimientos Estándares de Operación para la limpieza y desinfección del área de producción, equipo y cristalería, lavado adecuado de manos, así como también para la esterilización de los frascos utilizados para el re envasado de jarabes. (Ver anexos, PEO No. 2, 3 y 4)
5. Que la Jefatura de Farmacia Interna establezca un control para la supervisión del personal a cargo de la limpieza y sanitización de las áreas de producción. (Ver anexo No.2, pág. 53)

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Remington. 1999. FARMACIA. 19ª. edición. Panamericana. pp. 347, 348, 933-946.
2. Guía para la Industria. 1998. STABILITY TESTING OF NEW DRUG SUBSTANCES AND PRODUCTS. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). USA. pp. 4-20.
3. Reglamento Técnico Unión Aduanera Centro América. R-UAC 11.01.04:02. 2006. PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO. Editado por: Consejo Nacional de Ciencias y Tecnología. CONACYT. Comisión de Normas, COGUANOR. Ministerio de Fomento. Industria y Comercio, NIFIC. Secretaría de Industria y Comercio, SIC. pp. 1-12
4. Varios. 1998. MONOGRAFÍAS FARMACÉUTICAS. Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Provincia de Alicante. pp. 1024-1025.
5. Nelson. 2004. TRATADO DE PEDIATRÍA. 17a. edición. Editorial Elsevier. España. 1270p.
6. Bhutta ZA, Bird SM, Black RE, et al. 2000. THERAPEUTIC EFFECTS OF ORAL ZINC IN ACUTE AND PERSISTENT DIARRHEA IN CHILDREN IN DEVELOPING COUNTRIES: Pooled analysis of randomized controlled trials. American Journal of Clinical Nutrition. pp. 1516 – 1522.

7. Chandra Ranjit Kumar. 1996. NUTRITION, IMMUNITY AND INFECTION. USA. Proc. Natl. Acad. Sci. Vol. 93, pp. 14304-14307.
8. Lothar Rink, Philip Gabriel. 2000. ZINC AND THE IMMUNE SYSTEM. 3a. edición. Proceedings of the Nutrition Society. Institute of Immunology and Transfusion Medicine. USA. pp. 541-552.
9. Chandra RK, Dayton DH. 1990. TRACE ELEMENTS REGULATION OF IMMUNITY AND INFECTION. Journal of the American College of Nutrition. USA. pp. 721-733.
10. Mayer D. ESSENTIAL TRACE ELEMENTS IN HUMANS. 1993. 2a. edición. U.S. National Library of Medicine and the National Institutes of Health. USA. pp. 27-38.
11. Rahmat A. 1996. THE EFFECT OF ZINC DEFICIENCY ON WOUND HEALING. 11a. edición. American Journal of Clinical Nutrition. USA. The American Society for Clinical Nutrition. Vol. 23 pp. 514-519.
12. Blazsek Y., Mathe G. 1993. ZINC AND IMMUNITY. USA. Pharmacotherapy Biomed. pp. 63-69.
13. Reynolds, James. 2005. MARTINDALE THE EXTRA PHARMACOPEIA. 33^a edición. Londres. London Royal Pharmaceutical Society. pp. 3077.
14. M. E. Aulton. 2004. FARMACIA. LA CIENCIA DEL DISEÑO DE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS. 2^a. Edición. Editorial Elsevier. España. pp 320-322.

15. Remington. 2003. FARMACIA. 20^a. Edición. Editorial Médica Panamericana. Argentina. pp.848-851.
16. USP XXX. 2007. The United States Pharmacopeia. NF 25. The National Formulary. pp. 328, 3502.
17. USP XXIX. 2006. The United States Pharmacopeia. The National Formulary. pp. 1806-1809.
18. USP XXVI. 2001. Farmacopea de EUM. 7^a edición. Farmacopea Europea. pp. 1770.
19. Lemus González, Paola María. 2006. ANÁLISIS COMPARATIVO DE ESTABILIDAD ACELERADO Y ESTABILIDAD A LARGO PLAZO DE JARABE DE AMBROXOL EN DOS DIFERENTES CONCENTRACIONES, ADULTOS Y NIÑOS. Guatemala. 43p. Tesis Licenciada en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica.
20. Mejicanos López, Rosa María. 2000. ANÁLISIS COMPARATIVO DE DOS MÉTODOS DE ESTABILIDAD ACELERADA UTILIZANDO EMULSIONES ACEITE EN AGUA Y AGUA EN ACEITE. Guatemala. 40p. Tesis Licenciada en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica.
21. Tello López, Brenda. 1996. ESTABILIDAD ACELERADA DICLOXACICLINA SUSPENSIÓN PARA RECONSTITUIR POR CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN. Guatemala. 91p. Tesis Licenciada en Química

Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica.

22. Calderón Márquez, Nora. 1994. EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD FISICOQUÍMICA DEL SULFATO FERROSO EN JARABES DE MANUFACTURA EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA NACIONAL. Guatemala. 69p. Tesis Licenciada en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica.
23. F. Jimenez et. al. 2000. CONCEPTOS BÁSICOS SOBRE ESTABILIDAD. Universidad de Colombia. Facultad de Ciencias. Departamento de Farmacia. Colombia. pp. 10-21.
24. Documento escrito. 2002. ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS. FUNDAMENTOS FISICOQUÍMICOS Y NORMATIVA EN GUATEMALA. Departamento de regulación y control de productos farmacéuticos y afines del Ministerio de Salud Pública. Guatemala. pp. 2-13.
25. USP XXIV/NFXIX. 2003. The United Status Pharmacopeia / The National Formulary. United State Pharmacopeial Convention. pp. 3482.
26. Mendenhall, William. 2002. INTRODUCCIÓN A LA PROBABILIDAD Y LA ESTADISTICA. 1ª. Edición. México. Iberoamericana. 300p.
27. Levin, Jack. 1980. FUNDAMENTOS DE ESTADÍSTICA EN LA INVESTIGACIÓN. 2ª. Edición. México. Harla. 318p.
28. Sin autor. Física. 2008. DETERMINACIÓN DE DENSIDAD CON PICNÓMETRO. Consultado el 17 de julio de 2008. Disponible

http://www.fisicanet.com.ar/fisica/estatica_fluidos/lb03_densidad_picnometro.php.

29. THE MERCK INDEX, 1998. 11^a edición. USA. Economics Company. pp. 10205.
30. Sin autor. 2008. VWR INTERNATIONAL. USA. Consultado el 18 de julio de 2008. Disponible <http://mx.vwr.com/app/Header?tmpl=/programs/quimical/reactivos.htm>.
31. D.H. Shah. 2002. NORMAS DE PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN. 3a. Edición. India. Business Horizons. 320p.
32. D.P.S. Coolí y D.H. Shah 2000. MANUAL DE FORMULACIONES DE PREPARACIONES FARMACÉUTICAS. 2a. Edición. India. Eastern Publishers. pp. 294-296.

13. ANEXOS

→ **Concentración de 50mg/35mL**

Tabla No. 3: Primera semana del ensayo por triplicado del jarabe de 50mg/35mL

PARÁMETROS	DÍA 1			DÍA 2			DÍA 3			DÍA 4			DÍA 5		
mL de EDTA gastados	5.8	5.9	5.7	5.9	5.8	5.7	5.7	5.8	5.9	5.8	5.8	5.8	5.8	5.8	5.8
Concentración (%)	108.54	110.42	106.67	110.42	108.54	106.67	106.67	108.54	110.42	108.54	108.54	108.54	108.54	108.54	108.54

Tabla No.4: Segunda semana del ensayo por triplicado del jarabe de 50mg/35mL

PARÁMETROS	DÍA 6			DÍA 7			DÍA 8			DÍA 9			DÍA 10		
mL de EDTA gastados	5.8	5.8	5.8	5.7	5.6	5.5	5.4	5.5	5.5	5.5	5.4	5.5	5.45	5.3	5.43
Concentración (%)	108.54	108.54	108.54	109.00	107.09	105.17	104.03	105.17	105.17	105.17	104.03	105.17	104.22	101.33	103.26

→ **Concentración de 75mg/35mL**

Tabla No. 5: Primera semana del ensayo por triplicado del jarabe de 75mg/35mL

PARÁMETROS	DÍA 1			DÍA 2			DÍA 3			DÍA 4			DÍA 5		
mL de EDTA gastados	7.3	7.3	7.3	7.3	7.3	7.3	7.3	7.3	7.3	7.3	7.3	7.3	7.3	7.3	7.3
Concentración (%)	109.30	109.30	109.30	109.30	109.30	109.30	109.30	109.30	109.30	109.30	109.30	109.30	109.30	109.30	109.30

Tabla No.6: Segunda semana del ensayo por triplicado del jarabe de 75mg/35mL

PARÁMETROS	DÍA 6			DÍA 7			DÍA 8			DÍA 9			DÍA 10		
mL de EDTA gastados	7.3	7.3	7.3	7.3	7.3	7.3	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2	7.1	7.1	7.1
Concentración (%)	109.30	109.30	109.30	109.30	109.30	109.30	107.81	107.81	107.81	107.81	107.81	107.81	106.31	106.31	106.31

LABORATORIO DE PRODUCCIÓN HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS	PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN	PEO No. 1 Página 1 de 4
	ELABORACIÓN Y CONTROL DE JARABES DE SULFATO DE ZINC	

1. OBJETIVO

Definir el procedimiento para la elaboración de jarabes de sulfato de zinc.

2. RESPONSABILIDAD

La responsabilidad de este procedimiento recae sobre todo el personal (supervisor de EPS, técnico y /o estudiante) que proceda a la elaboración de jarabes de sulfato de zinc.

3. MATERIAL Y EQUIPO

- Vasos de precipitados u otros recipientes adecuados.
- Espátula
- Probetas
- Jeringas de 1mL, 3mL, 5mL, 10mL
- Frascos de vidrio color ámbar
- Balanza
- Estufa

4. PROCEDIMIENTO

4.1 Pre-operacionales:

- 1) Utilizar el uniforme limpio y adecuado para realizar la producción de jarabe de sulfato de zinc, así como también el equipo de protección: zapatos desechables, cofia, mascarilla, guantes desechables.
- 2) Lavarse las manos adecuadamente antes de ingresar al área de producción.
- 3) Realizar la limpieza y desinfección del área y equipo para la producción de jarabes de sulfato de zinc.
- 4) Colocar etiqueta de limpieza en el área, en utensilios y equipo.
- 5) Controlar la humedad relativa = 60%
- 6) Controlar la Temperatura = 25 +/- 5° C

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Fecha:	Fecha:	Fecha:

LABORATORIO DE PRODUCCIÓN HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS	PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN	PEO No. 1 Página 2 de 4
	ELABORACIÓN Y CONTROL DE JARABES DE SULFATO DE ZINC	

4.2 Operacionales:

4.2.1 JARABE

- 1) Disolver 75 libras de azúcar en 22 litros de agua purificada.
- 2) Calentar hasta obtener una solución de aspecto homogéneo.
- 3) Añadir lentamente, con agitación, 32g de metilparabeno y 8g de propilparabeno (conservantes), hasta su completa disolución.
- 4) Enfriar.
- 5) Filtrar.
- 6) Adicionar lentamente, con agitación, 17.6mL de Amaranto (5g de amaranto en 500mL de agua) y 7.6mL de esencia de fresa al 85%.

4.2.1 SOLUCIÓN MADRE

- 1) Pesar 10g de sulfato de zinc.
- 2) Transferir el polvo de sulfato de zinc pesado en un erlenmeyer.
- 3) Agregar una pequeña cantidad de agua estéril para disolver el polvo de sulfato de zinc, con constante agitación, hasta que se vuelva soluble.
- 4) Agregar 100mL de jarabe recién preparado.
- 5) Agitar por 2 minutos.
- 6) Transferir la solución a un frasco de vidrio color ámbar, previamente esterilizado, con capacidad de 100mL y taparlo.
- 7) Etiquetar el frasco:

Hospital General San Juan de Dios Farmacia Interna Laboratorio de Producción
SOLUCIÓN MADRE SULFATO DE ZINC
10g ZnSO ₄ /100mL de jarabe [10%]
Fecha de producción: _____
Fecha límite para su uso: _____
Agítese antes de usar.

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Fecha:	Fecha:	Fecha:

LABORATORIO DE PRODUCCIÓN HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS	PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN	PEO No. 1 Página 3 de 4
	ELABORACIÓN Y CONTROL DE JARABES DE SULFATO DE ZINC	

4.2.3 JARABE SEGÚN PRESCRIPCIÓN MÉDICA

- 1) Recibir receta médica y leer la cantidad de mg de sulfato de zinc solicitada para el paciente.
- 2) Proceder a los cálculos:

$$(x \text{ mg ZnSO}_4, \text{ según receta})(7 \text{ días}) = x \text{ mg totales} * \frac{\text{mL sol. madre}}{100\text{mg}} = x \text{ mL sol. madre}$$

$$(35\text{mL vol. Final}) - (x \text{ mL sol. Madre}) = x \text{ mL de jarabe}$$

- 3) En un frasco de vidrio color ámbar, previamente esterilizado, añadir la cantidad de mL de solución madre de sulfato de zinc calculada y agregar los mL faltantes de jarabe para completar un volumen final de 35mL.
- 4) Tapar el frasco.
- 5) Agitar por 2 minutos.
- 6) Limpiar el frasco con alcohol etílico al 70%
- 7) Etiquetar el frasco:

Hospital General San Juan de Dios Farmacia Interna Laboratorio de Producción	
	Correlativo ¹ : _____
	Paciente: _____
	Médico: _____
SULFATO DE ZINC 10mg ZnSO ₄ /35mL	
5mL cada 24 horas	
Fecha de producción: _____	
Fecha límite para su uso: _____	
Agítese antes de usar.	

¹El correlativo debe ser de dos cifras: la primera es el número correlativo y la segunda el año (por ejemplo, 1:2009).

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Fecha:	Fecha:	Fecha:

LABORATORIO DE PRODUCCIÓN HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS	PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN	PEO No. 1 Página 4 de 4
	ELABORACIÓN Y CONTROL DE JARABES DE SULFATO DE ZINC	

5. ACONDICIONAMIENTO

- 1) El almacenaje del producto terminado, se realiza en una división aparte del recetario y en él permanece hasta el momento en que es retirado del laboratorio de la farmacia interna del hospital.
- 2) El jarabe de sulfato de zinc se debe almacenar en condiciones idóneas: A una temperatura menor de 30° C, protegido de la luz y de la humedad.
- 3) Antes de despachar el jarabe se debe verificar en la zona de empaque:
 - ✓ Compaginar correctamente etiquetas y recetas con la formulación correspondiente.
 - ✓ Chequear texto de etiqueta con receta y formulación.
 - ✓ Revisar que el número de la forma farmacéutica sea el solicitado.
 - ✓ Verificar que la rotulación sea la adecuada.
 - ✓ Controlar que las fórmulas vayan presentadas en forma correcta.
 - ✓ Revisar que todas las recetas llegadas al laboratorio de producción para su elaboración sean efectivamente despachadas.

TIEMPO DE VIGENCIA: 1 año. (Puede variar si existiera algún cambio mayor en la materia prima, en producción o en los cálculos.	TIEMPO DE REVISIÓN: Cada 6 meses por 1 año.
--	---

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Fecha:	Fecha:	Fecha:

LABORATORIO DE PRODUCCIÓN HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS	PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN	PEO No. 2 Página 1 de 2
	LAVADO DE MANOS	

1. OBJETIVO

Establecer el procedimiento adecuado para el lavado de manos antes de la producción de cualquier producto farmacéutico y así poder eliminar la mayor cantidad de gérmenes de las manos.

2. RESPONSABILIDAD

La responsabilidad de este procedimiento recae sobre todo el personal que participe en la producción de productos farmacéuticos.

3. PROCEDIMIENTO

1. Mojar las manos y los dedos.



2. Aplicar jabón líquido de manera vigorosa, frotando ambas manos entre sí durante 20 segundos.



3. Restregar la superficie de las manos, incluidos el torso, las muñecas, entre los dedos.



Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Fecha:	Fecha:	Fecha:

LABORATORIO DE PRODUCCIÓN HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS	PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN	PEO No. 2 Página 2 de 2
	LAVADO DE MANOS	

4. Frotar con cepillo las uñas (uso individual). Ver PEO No. 5 sobre la desinfección de los utensilios de limpieza.



5. Desaguar las manos con suficiente agua.



6. Sacudir las manos para dejar la menor cantidad de agua posible.
7. Secar las manos con toalla de papel y tirarla en el basurero.



8. Cerrar el grifo con otra toalla de papel y tirarla en el basurero.



9. Ahora sí sus manos ya están limpias.



Deben lavarse las manos antes de comenzar a trabajar y después de cada ausencia del área de producción, también después del uso del servicio sanitario, de comer y en cualquier momento que pueda contaminarse.

TIEMPO DE VIGENCIA: 1 año. (Puede variar si existiera algún cambio en el jabón líquido)	TIEMPO DE REVISIÓN: Cada 6 meses por 1 año.
---	---

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Fecha:	Fecha:	Fecha:

LABORATORIO DE PRODUCCIÓN HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS	PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN	PEO No. 2 Página 3 de 2
	LAVADO DE MANOS	

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Fecha:	Fecha:	Fecha:

LABORATORIO DE PRODUCCIÓN HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS	PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN	PEO No. 3 Página 1 de 3
	LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN DEL EQUIPO, CRISTALERÍA Y ÁREA DE PRODUCCIÓN	

1. OBJETIVO

Enumerar los aspectos básicos que se deben considerar para realizar una adecuada limpieza y desinfección del equipo, cristalería y área de producción.

2. RESPONSABILIDAD

La responsabilidad de este procedimiento recae sobre todo el personal que participe en la producción de productos farmacéuticos dentro del laboratorio del Hospital General San Juan de Dios.

3. PROCEDIMIENTO

3.1 Área y equipo:

1. Utilizar guantes, mascarilla, bata, cofia, zapatos de goma y uniforme limpio.
2. La limpieza del área se inicia con el techo, luego con las paredes y por último con el piso.
3. Humedecer las áreas y equipo de trabajo con agua.
4. Aplicar una solución de detergente, restregar y dejar un tiempo apropiado (aproximadamente 5 minutos).
5. Enjaguar con abundante agua potable para eliminar la suciedad desprendida y los residuos de detergente y por último enjaguar con agua destilada.
6. Una vez que el equipo y el área estén completamente limpios, se inicia el proceso de desinfección.
7. Desinfectar todas las superficies con alcohol al 70%.
8. El lavado final del equipo a utilizar debe ser con agua desmineralizada o estéril.
9. Desinfectar equipo con alcohol al 70%
10. Dejar secar.
11. Llenar la etiqueta de limpieza y desinfección de área y equipo:

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Fecha:	Fecha:	Fecha:

LABORATORIO DE PRODUCCIÓN HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS	PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN	PEO No. 3 Página 2 de 3
	LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN DEL EQUIPO, CRISTALERÍA Y ÁREA DE PRODUCCIÓN	

Hospital General San Juan de Dios Farmacia Interna Laboratorio de Producción	Correlativo: _____
EQUIPO LIMPIO Y DESINFECTADO	
Nombre del equipo: _____	
Nombre del producto anterior fabricado: _____	
Nombre de la persona que limpió: _____	
Fecha: _____ Hora: _____	
Nombre de la persona que verificó la limpieza: _____	
Fecha: _____ Hora: _____	
Nombre del producto a fabricar: _____	

Hospital General San Juan de Dios Farmacia Interna Laboratorio de Producción	Correlativo: _____
ÁREA LIMPIO Y DESINFECTADO	
Nombre del área: _____	
Nombre del producto anterior fabricado: _____	
Nombre de la persona que limpió: _____	
Fecha: _____ Hora: _____	
Nombre de la persona que verificó la limpieza: _____	
Fecha: _____ Hora: _____	
Nombre del producto a fabricar: _____	

12. Efectuar periódicamente controles microbiológicos del equipo, área de producción, aire, agua, manos del personal, etc. Con el fin de medir y determinar la mejoría de los procesos de limpieza y desinfección.

3.2 Cristalería:

1. Tomar cuidadosamente la cristalería a utilizar y agregarle agua.
2. Agregarle la solución de jabón.
3. Quitarle todos los residuos cuidadosamente con un choconoy o con una esponja, a excepción de los instrumentos volumétricos (como las probetas) estas solamente se limpian y desaguan, agregándoles agua con una pizeta.

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Fecha:	Fecha:	Fecha:

LABORATORIO DE PRODUCCIÓN HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS	PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN	PEO No. 3 Página 3 de 3
	LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN DEL EQUIPO, CRISTALERÍA Y ÁREA DE PRODUCCIÓN	

4. Si los residuos no se quitan, será necesario agregarles un poco de agua caliente (esto no se hace con los instrumentos volumétricos).
5. Desaguar cuidadosamente la cristalería, hasta observar que no queden residuos, ni olores característicos.
6. Agregar agua destilada sobre las superficies internas y externas.
7. Asperjar alcohol al 70% sobre las superficies internas y externas.
8. Dejar secando la cristalería en un lugar específico para cristalería.
9. Llenar la etiqueta de limpieza y desinfección de cristalería:

Hospital General San Juan de Dios		Correlativo: _____
Farmacia Interna		
Laboratorio de Producción		
CRISTALERÍA LIMPIA Y DESINFECTADA		
Nombre de la cristalería: _____		
Nombre del producto anterior fabricado: _____		
Nombre de la persona que limpió: _____		
Fecha: _____		Hora: _____
Nombre de la persona que verificó la limpieza: _____		
Fecha: _____		Hora: _____
Nombre del producto a fabricar: _____		

4. **OBSERVACIÓN:** Los desinfectantes se deben utilizar durante un período no mayor de cuatro semanas y no menor de una, para no crear resistencia microbiana.

TIEMPO DE VIGENCIA: 1 año. (Puede variar si existiera algún cambio en los desinfectantes utilizados).	TIEMPO DE REVISIÓN: Cada 6 meses por 1 año.
---	---

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Fecha:	Fecha:	Fecha:

LABORATORIO DE PRODUCCIÓN HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS	PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN	PEO No. 4 Página 1 de 2
	ESTERILIZACIÓN DE FRASCOS	

1. OBJETIVO

Establecer el procedimiento adecuado para esterilizar los frascos utilizados en el envasado de jarabes, por medio del autoclave, a través de calor húmedo.

2. RESPONSABILIDAD

La responsabilidad de este procedimiento recae sobre el personal que trabaja en el laboratorio de producción y el personal encargado de esterilización por autoclave del hospital.

3. PROCEDIMIENTO

1. Envolver correctamente los frascos color ámbar en papel kraft.
2. Identificarlos con el nombre de Farmacia Interna, lo que contiene cada paquete y la fecha.
3. Llevar los frascos al área de esterilización del hospital.
4. Firmar el libro de control.
5. En el área de esterilización le colocan a los paquetes una tira de papel impregnada con sustancias químicas que cambian de color, bajo la influencia del calor y la humedad.
6. Los frascos los deben colocar en la cámara del autoclave con un espacio que permita la circulación adecuada del vapor a 121°C por 20 minutos.
7. Las tiras de papel indican cuando el proceso ha sido finalizado al cambiar de color.
8. Recoger los frascos al día siguiente, firmar el libro de control y ya pueden ser utilizados los frascos para envasar la solución madre y el producto final.

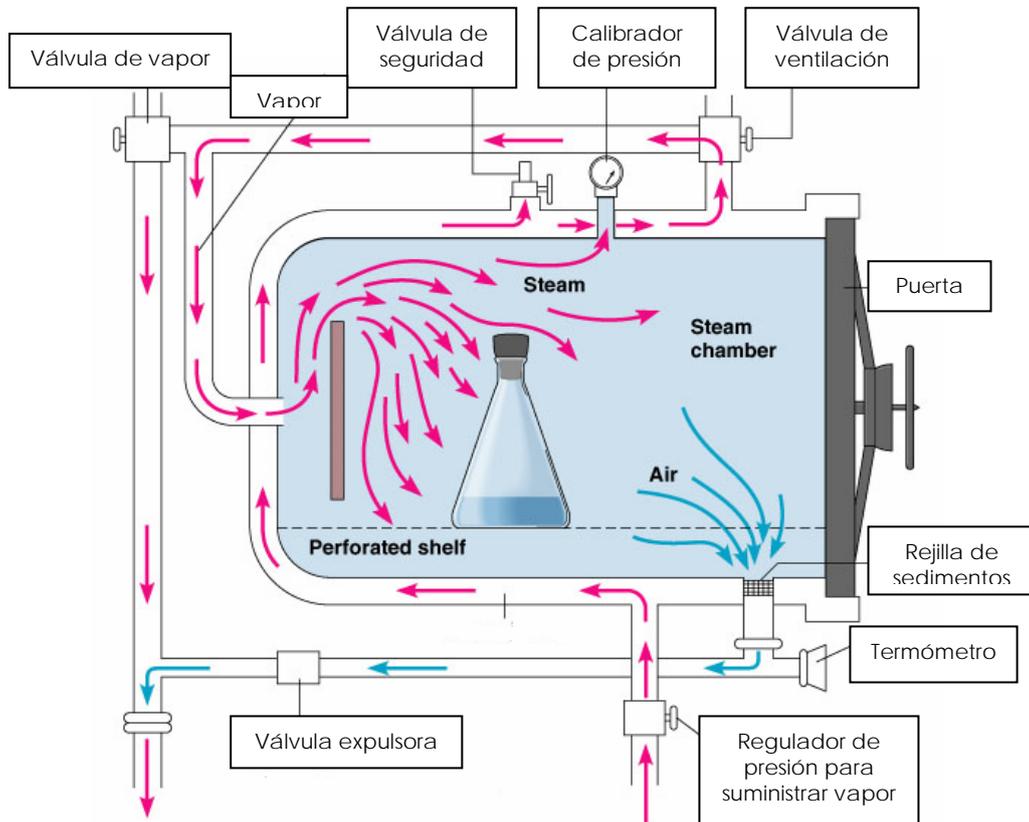
4. PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN DEL AUTOCLAVE

1. Vea que todas las válvulas estén cerradas.
2. Abra la válvula de suministro de agua (water supply valve) para llenar el generador del nivel, observe el nivel de la misma por medio del indicador del nivel y ciérrela cuando el mismo marque "full". Si el generador está muy lleno, abra la válvula de drenaje (drain valve) hasta que el indicador esté en "full", cierre la válvula.
3. Accione el switch regulador de presión y colóquelo en la posición en que deba operarse el esterilizador (de 15 a 22 libras).

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Fecha:	Fecha:	Fecha:

LABORATORIO DE PRODUCCIÓN HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS	PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN	PEO No. 4 Página 2 de 2
	ESTERILIZACIÓN DE FRASCOS	

4. Cargue el esterilizador y cierre la puerta del mismo, asegurando perfectamente los pasadores de seguridad por medio del manubrio situado al frente.
5. Cuando el calibrador de presión (Jacket pressure gauge) alcance la presión a que el regulador ha sido puesto (15 a 22 libras), abra la válvula de vapor (Steam valve to chamber) en forma gradual. (Todo el aire y condensaciones escaparan automáticamente de la cámara, a través de la trampa de vapor).
6. Cuando el termómetro marque 250°F (15 libras en la cámara) empiece a contar el período de esterilización.
7. Limpie diariamente la rejilla de sedimentos que está enfrente y al fondo del esterilizador.



TIEMPO DE VIGENCIA: 1 año. (Puede variar si existiera algún cambio en el autoclave)	TIEMPO DE REVISIÓN: Cada 6 meses por 1 año.
---	---

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Fecha:	Fecha:	Fecha:

LABORATORIO DE PRODUCCIÓN HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS	PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN	PEO No. 5 Página 1 de 1
	DESINFECCIÓN DE UTENSILIOS PARA LIMPIEZA	

1. OBJETIVO

Establecer el procedimiento adecuado para desinfectar los utensilios de limpieza (cepillo de uñas, choconoy) utilizados en el laboratorio y así evitar contaminación

2. RESPONSABILIDAD

La responsabilidad de este procedimiento recae sobre el personal que trabaja diariamente en el laboratorio de producción de la farmacia Interna del Hospital.

3. PROCEDIMIENTO

1. Después de utilizar el cepillo para limpiar las uñas y el choconoy para limpiar la cristalería, se deben de colocar en un balde con solución de hipoclorito.
2. Colocar los cepillos de uñas en un balde con la solución de hipoclorito y los choconoy en otro por aparte.
3. Dejar por 30 minutos.
4. Colocarlos en un lugar donde se puedan secar.
5. Cuando estén secos, colocarlos en un área asignada que se encuentre etiquetada con: "utensilios limpios y desinfectados".
6. Después de esto, ya puede utilizarlos nuevamente.

TIEMPO DE VIGENCIA: 1 año. (Puede variar si existiera algún con la solución de hipoclorito)	TIEMPO DE REVISIÓN: Cada 6 meses por 1 año.
---	---

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Fecha:	Fecha:	Fecha:

Br. Jessica Anaí Rodas Rodríguez
Autora

Licenciada Maritza Sandoval L. MAI.
Asesora

Licenciada Haidee García
Jefe de Farmacia Interna Hospital General San Juan de Dios
Co-asesora

Licenciada Julia Amparo García Bolaños
Revisora

Licenciado Estuardo Serrano Vives
Director de Escuela de Química Farmacéutica

PhD. Oscar Manuel Cobar Pinto
Decano de la Facultad de CC.QQ. y Farmacia