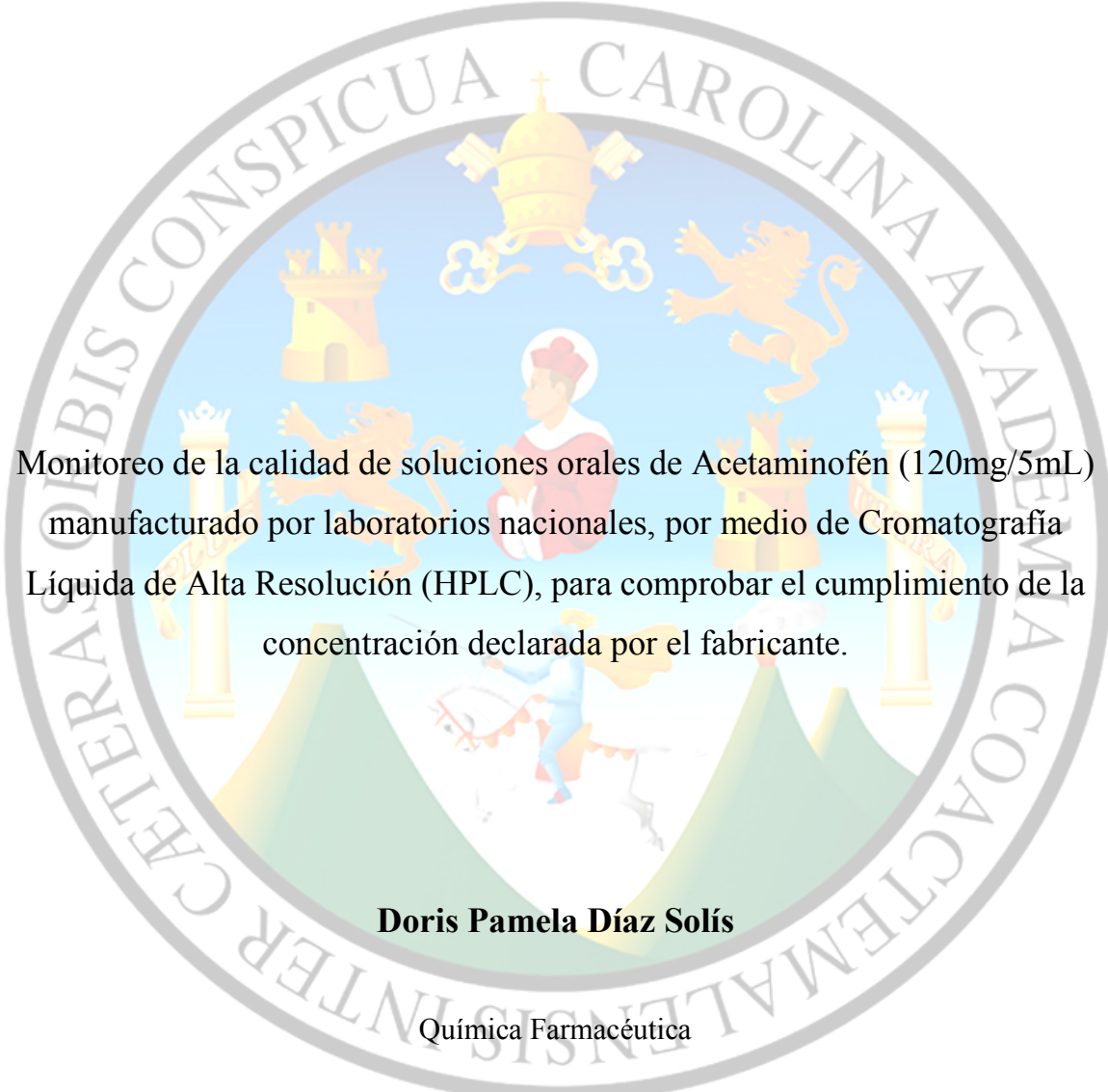


Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia

The seal of the Universidad de San Carlos de Guatemala is a circular emblem. It features a central figure of a woman in a red and white dress, possibly a saint or a historical figure, seated on a white horse. Above her is a golden crown with a cross on top. To the left and right are golden lions rampant. The background is a light blue sky with a yellow sun or moon. The entire scene is set against a green landscape with two hills. The seal is surrounded by a grey border containing the Latin text "CETERAS OMNIBUS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTEMALTENSIS INTER".


Monitoreo de la calidad de soluciones orales de Acetaminofén (120mg/5mL) manufacturado por laboratorios nacionales, por medio de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC), para comprobar el cumplimiento de la concentración declarada por el fabricante.

Doris Pamela Díaz Solís

Química Farmacéutica

Guatemala, Noviembre 2010

Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia

The seal of the Universidad de San Carlos de Guatemala is a circular emblem. It features a central figure of a saint in a red robe, surrounded by various heraldic symbols including a crown, a lion, and a cross. The Latin motto "CETERAS CRIBIS CONSPICUA CAROLINA ACADÉMIA COACTEMALENSIS INTER" is inscribed around the perimeter. The seal is rendered in a light, semi-transparent style.

Monitoreo de la calidad de soluciones orales de Acetaminofén (120mg/5mL) manufacturado por laboratorios nacionales, por medio de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC), para comprobar el cumplimiento de la concentración declarada por el fabricante.

Informe de Tesis

Presentado por:
Doris Pamela Díaz Solís

Para optar al título de
Químico Farmacéutico

Guatemala, Noviembre 2010

MIEMBROS DE JUNTA DIRECTIVA

Oscar Cóbar Pinto, Ph.D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto, M.A.	Secretario
Licda. Lilian Raquel Irving Antillón, M.A.	Vocal I
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal II
Lic. Luis Antonio Gálvez Sanchinelli	Vocal III
Br. María Estuardo Guerra Valle	Vocal IV
Br. Berta Alejandra Morales Mérida	Vocal V

ACTO QUE DEDICO

A DIOS

Mi razón de vivir. Por regalarme su perdón, por su amor, fidelidad, misericordia y, permitirme cumplir una meta más, que sin Él no hubiese podido lograr.

A MIS PADRES

Doris Solís y Jaime Díaz, por su amor, su apoyo incondicional, sus constantes oraciones, su paciencia, regaños, consejos y, sobre todo por confiar en mí. Sin ustedes tampoco lo hubiese podido lograr.

A MI HERMANO

Fer, mi primer mejor amigo. Gracias por tu ejemplo y cariño. Te quiero “Hermani”.

A MIS ABUELITOS

Paquito, Tenchita, Meme y Cande, por consentirme y enseñarme grandes lecciones de vida. También por sus oraciones, por su apoyo y por creer en mí, en especial a otro de mis grandes amigos, mi Abuelito Meme...Lo logramos Abuelito! Espero siempre enorgullecerlos, aún algunos desde el cielo.

A MIS FAMILIARES

Fam. Solís Sosa, Cifuentes Solís, Diaz Azzari, Granados Díaz, Díaz Ovando, Corado Díaz, Díaz Durán, Díaz Samayoa. Gracias por todo, porque cada uno de ustedes ha aportado algo especial para mi vida. Los quiero mucho.

A MIS AMIGOS

Por cada experiencia vivida, Por todas las risas, lagrimas, enojos, desvelos y, cada logro compartido. Muchas gracias a cada uno de ustedes que en las diferentes etapas de mi vida han sido muy importantes y me han ayudado a crecer tanto espiritual, emocional y profesionalmente.

AGRADECIMIENTOS

A la Licda. Julia A. García y Licda. Dora Navas, por su asesoría en éste trabajo de investigación, por sus consejos, motivación, paciencia y todo su apoyo.

A la M.A. Hada Alvarado, por sus enseñanzas y su colaboración en la revisión de éste trabajo de investigación.

A las autoridades del Laboratorio Nacional de Salud (LNS) por prestar sus instalaciones para el desarrollo de la parte experimental de ésta investigación y a cada una de las personas del Área de Físicoquímico de Medicamentos del LNS, por su apoyo y valiosas enseñanzas.

A todas las personas que contribuyeron de alguna manera en la ejecución de ésta tesis.

ÍNDICE

	Págs.
1. Resumen	1
2. Introducción	2
3. Antecedentes	3
4. Justificación	13
5. Objetivos	14
6. Hipótesis	15
7. Materiales y Métodos	16
8. Resultados	19
9. Discusión de Resultados	23
10. Conclusiones	25
11. Recomendaciones	26
12. Referencias	27
13. Anexos	29

1. RESUMEN

En esta investigación se realizó el **Monitoreo de la calidad de soluciones orales de acetaminofén (120mg/5mL) manufacturado por laboratorios nacionales, por medio de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC), para comprobar el cumplimiento de la concentración declarada por el fabricante**, evaluándose el contenido de dicho principio activo en cinco lotes diferentes de cinco laboratorios farmacéuticos nacionales, dando un total de 25 muestras analizadas; para esto se utilizó el método descrito en la Farmacopea de los Estados Unidos vigente (USP XXXII) utilizando estándar de Acetaminofén de calidad USP, como referencia.

Este estudio fue realizado en el Área de Físicoquímico de Medicamentos del Laboratorio Nacional de Salud del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

Para el análisis de resultados se utilizó la estadística descriptiva; los resultados se presentan por medio de tablas y gráficas, por medio de un análisis de frecuencias se indica cuántos laboratorios cumplen y cuántos no cumplen con los criterios establecidos por la USP XXXII y con lo descrito en la etiqueta. Asimismo, se obtuvo el promedio y la desviación estándar de los cinco lotes de cada casa fabricante.

Los resultados obtenidos en este monitoreo indican que el 80% de los laboratorios farmacéuticos nacionales evaluados, cumplen con los parámetros requeridos por la USP XXXII (90.0 – 110.0% de concentración de acetaminofén), mientras que una de las cinco casas farmacéuticas evaluadas (20%) no cumple, ya que sobrepasa el rango máximo permitido, presentando un promedio de 110.3% de concentración de acetaminofén.

2. INTRODUCCIÓN

Los medicamentos, en la sociedad, son de vital importancia para la protección, prevención y terapéutica de enfermedades que afectan a la población; en ese sentido, el estricto control de calidad de los medicamentos es fundamental para el cumplimiento de las medidas sanitarias de seguridad, a fin de prevenir la existencia de una situación que atente o pueda significar un riesgo contra la salud individual o colectiva ^(1, RTCA, P.8).

En el Área de Fisicoquímico de Medicamentos del Laboratorio Nacional de Salud (LNS) del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) se realizan los análisis de valoración de principio activo que contienen las muestras recibidas, según lo declarado por la boleta cuali-cuantitativa¹ presentada en el expediente de Solicitud de Registro Sanitario de Referencia. Con estos datos, se determina, conforme a normas y reglamentos que aseguran la calidad, eficacia e inocuidad de los medicamentos, si estos productos pueden ser utilizados por la población ^(2, Morataya, 2009, P.4). Por esta razón, el Laboratorio Nacional de Salud debe utilizar metodologías que sean confiables, seguras y estandarizadas que permitan generar resultados verídicos para asegurar la calidad y competitividad Nacional e Internacional de los servicios prestados y al mismo tiempo brindar un mejor servicio a la comunidad.

Debido a que todo medicamento debe cumplir con especificaciones de calidad, es de suma importancia que se cumplan los requerimientos de valoración, identidad y pureza para garantizar al consumidor final su efectividad. Derivado de estos aspectos es necesario efectuar monitoreos periódicos del cumplimiento de la concentración del principio activo declarado por el fabricante. Tomando en cuenta lo anterior, para este estudio se consideró de importancia evaluar soluciones orales de acetaminofén (120mg/5mL) que se manufacturan en los diferentes laboratorios farmacéuticos de Guatemala, para comprobar que la concentración de principio activo declarada por el fabricante se mantiene luego de aprobado el registro sanitario. El método utilizado fue Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC), según los criterios establecidos en la monografía descrita en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XXXII) ^(3, USP, 2006, P. 1507).

¹ Ver Anexo No. 1

3. ANTECEDENTES

3.1 ESTUDIOS REALIZADOS A MEDICAMENTOS CUYO PRINCIPIO ACTIVO ES EL ACETAMINOFÈN:

Se realizó una revisión bibliográfica en tesis llevadas a cabo tanto en la Universidad de San Carlos de Guatemala como en la Universidad del Valle de Guatemala. En esta última, no se encontraron tesis relacionadas con el monitoreo de la calidad de Acetaminofèn o la verificación del método analítico de cuantificación de Acetaminofèn solución oral por Cromatografía Líquida de Alta Resolución.

Dentro de los estudios realizados en la Universidad de San Carlos de Guatemala, en la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, se pueden citar los siguientes:

José García, en el año 2003 en su tesis ad gradum titulada: “Evaluación de la Calidad Físicoquímica de los Jarabes de Acetaminofèn manufacturados por Laboratorios Nacionales”, determina que el 100% de las muestras analizadas cumple con la prueba de identificación, apariencia y con las especificaciones de pH; 50% cumplen con la prueba de variación de volumen, 40% cumplen con el ensayo de concentración de principio activo de acuerdo a los límites que exige la metodología utilizada y finalmente un 23% cumple con la prueba de contenido alcohólico ^(4, García, 2003, Pp. 62-65).

En cuanto al principio activo, Acetaminofèn, se encuentran los siguientes estudios:

En 1992, Elena Aida Torres Porta, en su tesis ad gradum titulada: “Evaluación de la estabilidad de los elixires a base de Acetaminofèn que se comercializan por laboratorios Nacionales de Guatemala”, indica que de los preparados farmacéuticos de elixir a base de Acetaminofèn, el 30% cumplen con las especificaciones de estabilidad de vida útil dentro de la fecha de expiración, 70% de los productos sometidos al estudio de estabilidad a corto y largo plazo, presentaron fechas de vencimiento menor a las reportadas en las etiquetas; ninguno llega a perder más del 10% del principio activo durante el estudio a corto y largo plazo y la concentración del p-aminofenol como subproducto de degradación del Acetaminofèn no alcanza la dosis tóxica ni sobrepasa los límites establecidos por la farmacopea ^(5 Torres, 1992, Pp. 58-62).

En ese mismo año, Ana Sapón en su tesis ad gradum titulada: “Estudio de Estabilidad acelerada en 4 formulaciones de Elixir de Acetaminofèn” establece que al realizar el estudio de

cinética de degradación del Acetaminofén en elixir (37, 45, 60 y 80°), se comprobó que el proceso sigue una cinética de orden uno a las cuatro temperaturas estudiadas, así mismo, tanto el tiempo de vida útil de todas las formulaciones de elixir como las soluciones de referencia están dentro de las especificaciones esperadas. También concluyó que no existe diferencia significativa en los cálculos para la vida útil del producto al realizar el estudio de estabilidad acelerada utilizando temperaturas de 60 y 80°, igualmente, no existe diferencia de estabilidad entre la fórmula de referencia con sacarosa y la fórmula sin sacarosa, por lo que se puede utilizar sacarosa en formulaciones de elixir de Acetaminofén ^(6, Sapon, 1992, Pp. 64-66).

Víctor Antonio Guzmán Calderón, en su tesis ad gradum titulada: “Análisis de la calidad de preparados de Acetaminofén en solución”, realizada en 1986, indica que los jarabes agrupados por laboratorio, presentan en sus valores promedio variaciones significativas, lo que demuestra la no uniformidad en la producción entre laboratorios, ya que de los seis laboratorios evaluados, solamente dos producen jarabes de Acetaminofén de acuerdo a las normas que establece la USP con respecto a su contenido de principio activo, los cuatro restantes producen jarabes cuya concentración está fuera de los límites ^(7, Guzman, 1986, Pp. 23-37).

En 1984, Marta Ninette Medina Milian, en su tesis ad gradum titulada “Evaluación y comparación de características físicas, químicas y biodisponibilidad *in vitro* de tabletas de Acetaminofén de varias marcas comerciales”, determina que si existen diferencias entre las tabletas de las diferentes marcas comerciales así como entre lotes de la misma marca comercial, en cuanto a características físicas, químicas, peso, dureza, friabilidad y comercialización. Así mismo existen diferencias de biodisponibilidad *in vitro* entre las cinco marcas comerciales. Además determina que solo tres lotes de los diez analizados física y químicamente, cumplen con todas las especificaciones de calidad; dos lotes no contienen la concentración de Acetaminofén que indica el marbete, los lotes restantes no cumplen con uno u otro ensayo físico, lo que muestra que el control de calidad en la producción no es estricto ^(8, Medina, 1984, Pp. 81-83).

Ann Marie Liere en el año 1980 en su tesis ad gradum titulada “Control de Calidad de analgésicos populares”, comprueba que de acuerdo a los resultados obtenidos, de los 22 (100%) productos analgésicos analizados, la mayoría (54.55%) no cumplen con las propiedades mínimas que garantizan su calidad física y química según lo estipulado por la literatura. El 45.45% de éstos se calificaron como aceptables, los cuales en su mayor parte son fabricados por laboratorios farmacéuticos que cuentan con un sistema de control de calidad bien organizado. Por lo anteriormente mencionado, concluye que es de vital importancia

realizar una vigilancia estricta tanto de la elaboración como de la calidad de productos farmacéuticos fabricados por la industria Guatemalteca tanto grandes como pequeños laboratorios ^(9, Liere, 1980, Pp. 73-76).

3.2 FUNCIONES DEL MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL – MSPAS- EN RELACIÓN A LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS:

La misión del MSPAS es garantizar el ejercicio del derecho a la salud de las y los habitantes del país, ejerciendo la rectoría del sector salud a través de la conducción, coordinación, y regulación de la prestación de servicios de salud, y control del financiamiento y administración de los recursos, orientados al trato humano para la promoción de la salud, prevención de la enfermedad, recuperación y rehabilitación de las personas, con calidad, pertinencia cultural y en condiciones de equidad. Su visión es que en Guatemala, en el año 2020 todas y todos los guatemaltecos, en las diferentes etapas del ciclo de vida, tienen acceso equitativo a servicios de salud integrales e integrados, con un enfoque humano, de calidad y pertinencia cultural a través de una efectiva coordinación interinstitucional e intersectorial. ^{(10, MSPAS, 2010, http://portal.mspas.gob.gt/vision_y_mision_general.html)}

Algunas de las funciones que este realiza se describen a continuación.

3.2.1 REGISTRO SANITARIO EN GUATEMALA:

Registro sanitario

Registro sanitario de referencia:

El Artículo 10 del Reglamento para el Control Sanitario de los Medicamentos y Productos Afines establece que las especialidades farmacéuticas, los productos biológicos, radiofármacos, los productos homeopáticos, los plaguicidas de uso doméstico y los plaguicidas para uso en programas de Salud Pública, deben ser sometidos al trámite de registro sanitario de referencia otorgado por el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines². Éste es uno de los seis Departamentos que integran la Dirección General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Su función es regular y controlar los productos farmacéuticos y afines y los establecimientos que los importan, fabrican y comercializan en Guatemala. Su misión es garantizar a la población guatemalteca la disponibilidad de productos farmacéuticos y Afines de calidad, seguros

² Ver Anexo No. 2

y eficaces a través de la vigilancia, Regulación y control de estos productos y de los establecimientos farmacéuticos privados y de la red Nacional ^{(11, MSPAS, 2009, http://portal.mspas.gob.gt/registro_sanitario_de_productos_farmaceuticos.html)}.

Para obtener el Registro Sanitario de algún producto farmacéutico en Guatemala debe seguirse una serie de pasos los cuales están descritos en el anexo No. 2³.

Dentro de los objetivos del Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines están:

- *Elaborar, actualizar y socializar las normas y procedimientos de acuerdo a las necesidades que surjan en el Departamento.
- * ***Vigilar***, regular y ***controlar*** los productos farmacéuticos y afines de acuerdo a las normas y reglamentos vigentes.
- * ***Vigilar, controlar*** y regular los establecimientos farmacéuticos de acuerdo a las normas y reglamentos vigentes. ^{(11, MSPAS, 2009, http://portal.mspas.gob.gt/registro_sanitario_de_productos_farmaceuticos.html)}

3.2.2 LABORATORIO NACIONAL DE SALUD – LNS -

En Guatemala, éste es el Laboratorio Oficial del Ministerio de Salud Pública, con más de 30 años de experiencia, se encuentra acreditado bajo la norma COGUANOR NTG/ISO/IEC 17025 por la Oficina Guatemalteca de Acreditación con número de resolución OGA-LE-011-06. Reconocido internacionalmente por la calidad de los análisis definidos en su alcance.

Es el encargado de velar que los alimentos, medicamentos, productos de belleza y del hogar, así como plaguicidas de uso doméstico, cumplan con los requerimientos indispensables para su consumo ^{(12, MSPAS, 2009, http://portal.mspas.gob.gt/laboratorio_nacional.html)}.

Apoya al cuidado del ambiente mediante el estudio de contaminantes en agua potable, ríos, alcantarillados, industrias y pozos, provenientes de las comunidades, ayudando al trabajo de los centros de salud, hospitales y municipalidades. Funciona como Laboratorio de Referencia para la identificación, confirmación e investigación de organismos causantes de enfermedades en la población ^{(12, MSPAS, 2009, http://portal.mspas.gob.gt/laboratorio_nacional.html)}.

³ Ver Anexo No. 3

Su misión es comprobar científicamente la existencia o ausencia, de agentes etiológicos o contaminantes con riesgo biológico, físico o químico que afectan la Salud Pública, la producción agropecuaria y el medio ambiente, verificando a la vez su calidad, inocuidad y seguridad ^{(12, MSPAS, 2009, http://portal.mspas.gob.gt/laboratorio_nacional.html)}.

Una vez aprobado el registro sanitario, el ministerio de salud debe monitorear la calidad de los productos autorizados muestreando al azar en los establecimientos donde están a la venta para comprobar que las industrias manufactureras mantienen la calidad de los mismos, para que estén seguros de que la población está consumiendo productos de buena calidad.

Para poder realizar el monitoreo de la calidad de un producto farmacéutico, se debe de reanalizar el producto de interés y evaluar el contenido del mismo realizándole las pruebas indicadas según la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica –USP- (por sus siglas en inglés) o en base a los métodos establecidos por las casas farmacéuticas.

En el LNS utilizan métodos farmacopeicos (Estados Unidos, México, Británica, etc.) así como métodos propios de las casas fabricantes ^(2, Morataya, 2009, P.4).

En el caso del Acetaminofén Solución Oral, los ensayos que se le realizan según la USP XXXII son: Identificación, Uniformidad de unidades de dosificación, volumen de entrega, pH, contenido de alcohol y valoración ^{4 (3, USP, 2006, P. 1507)}.

El Laboratorio Nacional de Salud a través de las áreas de Físicoquímico y Microbiología de Medicamentos emite una Evaluación de Conformidad con los datos obtenidos de los análisis realizados a los medicamentos y productos naturales, conforme a normas y reglamentos que aseguran la calidad, eficacia e inocuidad de los medicamentos.

El área de Físicoquímico de Medicamentos tiene bajo su responsabilidad dar un soporte analítico a los siguientes programas:

- * Registro Sanitario de Referencia (M)
- * Contrato Abierto (MCA)
- * Muestreo de Establecimientos Farmacéuticos (MEF)
- * Medicamentos del MAGA
- * Muestras Particulares (MP)

⁴ Ver Anexo No. 4

- * Muestras Cambio de Excipiente (MED)
- * Muestras de Denuncia (MD)
- * Muestras de Control de Medicamentos (MCM)

Para cumplir con esta responsabilidad el Encargado de Programación realiza una programación de los medicamentos y productos naturales que ingresan al LNS por los diferentes programas y se realizan los análisis correspondientes ^(2, Morataya, 2009, P.4).

Se cuenta con equipo adecuado de alta tecnología y automatizado para efectuar los diferentes análisis que se realizan en el área, además cuenta con equipo manual ^(2, Morataya, 2009, P.4).

3.2.3 MONITOREO:

Según el diccionario de OSMAN, monitoreo es la observación periódica de la marcha de las actividades y su relación con el contexto. Permite la corrección de las situaciones críticas en el manejo de los recursos y el logro de las metas de los proyectos. Es un proceso que controla el avance de un proyecto para asegurar el cumplimiento eficiente de sus objetivos. ^(13, Observatorio de Salud y Medio Ambiente de Andalucía. 2010, <http://www.osman.es/ficha/13308>)

En Guatemala, dentro de la Dirección General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud – DGRVCS- , existe el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines – DRCPFA- , el cual, en cuanto a monitoreo vigilancia y control, sus funciones son:

1. Monitoreo, vigilancia y control de establecimientos farmacéuticos y afines, verificando el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura; y también de aquellos establecimientos que comercialicen dichos productos, verificando el cumplimiento de las regulaciones sanitarias del Código de Salud y el Reglamento.
2. Vigilancia sanitaria de los medicamentos y de los establecimientos que los fabrican, distribuyen y comercializan.
3. Vigila la correcta aplicación de las leyes, reglamentos y normativas establecidas para Productos Farmacéuticos y Afines.
4. Realiza muestreo de los productos farmacéuticos y afines posterior a su registro sanitario, para garantizar a la población medicamentos de calidad, seguros y eficaces.
5. Monitoreo de logística de medicamentos en servicios de salud de la red nacional.

6. Supervisión a establecimientos farmacéuticos de la red privada y nacional.
7. Talleres de capacitación de logística de medicamentos en servicios de salud de la red nacional.
8. Vigilancia de seguridad y eficacia de medicamentos. ^{(14, MSPAS, 2010, http://portal.mspas.gob.gt/funciones_drepha.html)}

Dentro de las funciones descritas, el numeral 4 se realiza únicamente cuando se presentan al departamento denuncias de algún producto farmacéutico. Sin embargo, el área que si tiene fortalecida, es el monitoreo de muestras de contrato abierto (MCA) las cuales se distribuyen en los hospitales de la república, dichas muestras son enviadas al LNS para realizar los ensayos respectivos para cuantificar el principio activo y verificar su calidad.

3.3 CONTROL DE CALIDAD

Calidad, según el reglamento técnico centroamericano, se define como: naturaleza esencial de un producto y la totalidad de sus atributos y propiedades, las cuales determinan su idoneidad para los propósitos a los cuales se destina ^(1, RTCA, P.3). Control de calidad se define como el conjunto de técnicas usadas para estandarizar algo.

La función del control de calidad existe primordialmente como una organización de servicio, para conocer las especificaciones establecidas por la ingeniería del producto y proporcionar asistencia al departamento de fabricación, para que la producción alcance estas especificaciones. Como tal, la función consiste en la colección y análisis de grandes cantidades de datos que después se presentan a diferentes departamentos para iniciar una acción correctiva adecuada ^(15, Pappa, 2005, P.247).

Las pruebas físicas, químicas y microbiológicas que se le realizan a las soluciones orales consisten en:

- * Características organolépticas
- * Volumen de entrega
- * pH
- * Densidad relativa o peso específico
- * Viscosidad
- * Contenido de alcohol
- * Identificación de (los) principio(s) activo(s)
- * Uniformidad de unidades de dosificación

- * Valoración, potencia, concentración o actividad del (o los) principio(s) activo(s)
- * Impurezas, sustancias relacionadas o productos de degradación
- * Límites de solventes residuales
- * Límites microbianos ^(1, RTCA, P.5).

Dichas pruebas se ejecutaran, cuando apliquen, de acuerdo a las especificaciones individuales de cada producto, ya sea las establecidas en los libros oficiales y/o las declaradas por el fabricante en el registro sanitario. Prevalciendo en primera instancia las declaradas por la farmacopea de los Estados Unidos (USP). Algunas de las pruebas incluidas aunque no sean declaradas por el fabricante e independientemente de si el producto es farmacopeico o no, constituyen pruebas de desempeño que pueden ser efectuadas al verificar la calidad en la vigilancia ^(1, RTCA, P.8).

3.4 CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN – HPLC –

3.4.1 Principios Generales:

La cromatografía es un método físico de separación basado en la distribución de los componentes de una mezcla entre dos fases inmiscibles, una fija o estacionaria y otra móvil. En cromatografía líquida, la fase móvil es un líquido que fluye a través de una columna que contiene a la fase fija ^(16, Skoog, 2000, P.243).

La cromatografía líquida “clásica” se lleva a cabo en una columna generalmente de vidrio, la cual está rellena con la fase fija. Luego de sembrar la muestra en la parte superior, se hace fluir la fase móvil a través de la columna por efecto de la gravedad. Con el objeto de aumentar la eficiencia en las separaciones, el tamaño de las partículas de fase fija se fue disminuyendo hasta el tamaño de los micrones, lo cual generó la necesidad de utilizar altas presiones para lograr que fluya la fase móvil. De esta manera, nació la técnica de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), que requiere de instrumental especial que permita trabajar con las altas presiones requeridas ^{(17, 2009, http://www.uam.es/personal_pdi/ciencias/manchi/alim/trabajo_4.PDF)}. El proceso por el cual se realiza el análisis en este tipo de cromatografía se explica mejor en el Anexo No. 4⁵.

⁵ Ver Anexo No. 5

3.4.2 HPLC de fase inversa

Existen dos tipos de fases en la técnica de Cromatografía Líquida de Alta Resolución, fase inversa y fase reversa. En este estudio se utilizara la fase inversa la cual se describe a continuación.

Se dice que la cromatografía es de fase inversa cuando se utiliza una fase móvil polar (fundamentalmente acuosa) sobre una fase estática hidrófoba para eluir el soluto. El soluto demuestra un comportamiento inverso al descrito para la HPLC de la fase normal, en la que se usa una fase estática y la móvil es de tipo solvofóbico, similar a una partición. Para lograr una fase estática hidrófoba se adhiere un recubrimiento sobre el soporte de sílice ^(18, Rubinson, 2001, Pp. 625-626). Las fases adheridas que más se utilizan son alquil silanos, de C18, C8, C1. La fase móvil predominante acuosa, suele contener metanol ACN o THF para modificar la polaridad del disolvente e igualar la lipofilia de los solutos, con el objeto de facilitar y mejorar la cromatografía. Se puede controlar la ionización de un pH de 2.8. Para anular la ionización de los ácidos y bases débiles se utiliza, respectivamente, ácido acético al 1-2% o dietilamina (para potenciar la lipofilia y mejorar la retención de los solutos polares se emplea la cromatografía de supresión iónica). En general, los solutos polares tienen un tiempo de retención cortos en la fase inversa, mientras que los compuestos no polares quedan retenidos. Aumentando la polaridad de la fase móvil (incrementando la concentración de agua) se acorta la retención para los solutos polares y se retienen menos compuestos polares. Reduciendo la polaridad del disolvente (disminuyendo la concentración de agua) se ayuda a retener los compuestos polares, pero se eluyen más rápidamente los solutos más lipófilos. Para separar los solutos lipófilos se emplea una fase inversa no acuosa, en la que se sustituye el agua por tetrahidrofurano (THF) o cloruro de metileno en la fase móvil ^(18, Rubinson, 2001, Pp. 627-632).

La gran flexibilidad a la hora de elegir la fase móvil, el número creciente de fases estáticas y la facilidad inherente de la HPLC convierten a esta última en una técnica analítica muy potente. Es el método de elección en los estudios de estabilidad de preformulación ^(18, Rubinson, 2001, Pp. 633-634).

3.4.3 Tipos de Columna

En la HPLC suele haber dos columnas: una analítica en la que se produce la separación y un precolumna que se coloca delante para proteger de la contaminación. Las

principales columnas que se usan en la cromatografía líquida de alta eficacia son de acero inoxidable y tienen un diámetro interno de entre 2.0 y 4.5 mm y una longitud de entre 5 y 25cm. Estas columnas están rellenas con partículas de sílice porosa de 3 a 10µm, con una forma irregular o esférica. La columna a utilizar en este análisis es de 3.9mm x 30 cm de diámetro y está rellena con material L1. Normalmente la precolumna tiene el mismo material de relleno y la misma fase estacionaria, que la columna analítica, es bastante más corta y barata que esta y se cambia con frecuencia (18, Rubinson, 2001, Pp. 637-638)

3.4.4 Tipos de Detectores

El detector utilizado para dicho análisis es el Detector UV, el cual es uno de los más utilizados en HPLC (18, Rubinson, 2001, P. 639)

3.5 Determinación de Acetaminofén por HPLC

La valoración de Acetaminofén en soluciones orales se realiza por medio de Cromatografía Líquida de Alta Resolución, según la técnica de análisis descrita en la USP XXXII, la cual se detalla en el apartado VI. Materiales y Métodos de esta investigación. El resto de la monografía de Acetaminofén, Solución oral, se presenta en el Anexo No. 4⁶.

⁶ Ver Anexo No. 4

4. JUSTIFICACIÓN

El Laboratorio Nacional de Salud (LNS) es el encargado de la realización de análisis y elaboración del dictamen para la autorización de los Registros Sanitarios de Medicamentos por parte del Departamento de Regulación, Acreditación y Control de establecimientos de salud del MSPAS. Dichos análisis se llevan a cabo en el Área de Análisis Físicoquímico de Medicamentos del LNS, donde se valora el principio activo de cada muestra recibida, para comprobar la veracidad de lo declarado en la boleta cuali-cuantitativa presentada por el fabricante en el expediente de Solicitud de Registro Sanitario de Referencia. Con dichos datos, se determina, conforme a normas y reglamentos que aseguran la calidad, eficacia e inocuidad de los medicamentos, si estos productos pueden ser utilizados por la población. Esta Área brinda soporte analítico a los programas de Registro Sanitario de Referencia, Contrato Abierto, Muestreo de Establecimientos Farmacéuticos, Particulares, Muestras de Denuncia, Medicamentos del Ministerio de Agricultura, Ganadería y Alimentación (MAGA) entre otros ^(2, Morataya, 2009, P.4).

Para garantizar que la población Guatemalteca consume medicamentos de calidad, durante el periodo de vigencia del registro sanitario, es necesario que exista un control o monitoreo periódico gubernamental que vigile estrictamente tanto la elaboración como la calidad de los productos fabricados por las industrias farmacéuticas guatemaltecas. Sin embargo, en la actualidad, el monitoreo se realiza únicamente al momento de presentarse alguna denuncia de algún producto farmacéutico, el cual es enviado al LNS para realizar la valoración o cuantificación del principio activo de dicho producto.

En el caso de soluciones orales de acetaminofén, es de gran importancia monitorear que se mantenga la concentración del principio activo según lo declarado por el fabricante, ya que es un medicamento utilizado por la población infantil y al ser de venta libre el acceso es amplio, por lo que es importante verificar que se esté produciendo bajo los criterios de calidad establecidos, ya que al ser administrado en dosis altas (superiores a 50 mg/kg en forma repetida) o dosis terapéuticas en niños con enfermedad hepática, puede causar toxicidad hepática la cual puede ser mortal⁷.

Con dicho estudio se buscó demostrar que la concentración o contenido de principio activo de soluciones orales de acetaminofén (120mg/5mL), producido en laboratorios nacionales, mantiene luego de aprobado el registro sanitario, los requerimientos y criterios establecidos en la monografía descrita en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XXXII).

⁷ Ver Anexo No. 7

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General:

Verificar la calidad de las soluciones orales de acetaminofén (120mg/5mL), producidas por laboratorios farmacéuticos nacionales, comprobando que la concentración de éste se mantiene luego de aprobado su registro sanitario.

5.2 Objetivos Específicos:

- 5.2.1 Evaluar por medio de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC), el contenido del principio activo de soluciones orales de acetaminofén (120mg/5mL) manufacturadas por laboratorios farmacéuticos nacionales.
- 5.2.2 Comprobar que la concentración o contenido de principio activo de soluciones orales de acetaminofén (120mg/5mL), manufacturadas por laboratorios farmacéuticos nacionales, se mantiene luego de aprobado el registro sanitario.
- 5.2.3 Establecer que las soluciones orales de acetaminofén (120mg/5mL) fabricado por los laboratorios farmacéuticos nacionales monitoreados, son productos de calidad que cumplen con lo descrito en la USP XXXII.

6. HIPÓTESIS

Los laboratorios farmacéuticos nacionales que producen soluciones orales de acetaminofén (120mg/5mL), mantienen la concentración de principio activo declarado por el fabricante, aún después de aprobado el registro sanitario.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 Universo de Trabajo:

Muestra: Soluciones orales de acetaminofén (120mg/5mL) producidos en 5 diferentes laboratorios nacionales escogidos al azar. De cada laboratorio fabricante se tomará una muestra de 5 lotes diferentes.

7.2 Materiales:

- * Balanza Analítica Mettler
- * Baño de ultrasonido
- * Cromatógrafo Líquido de Alta Presión con detector UV/VIS Merk Hitachi Lachrom y Agilent 1200 Series.
- * Columna de 3.9 mm x 30 cm rellena con material L1 (C18 octadecilsilano) o equivalente.
- * Computadora
- * Balones aforados de 50mL, 100mL, 200mL y 250mL.
- * Pipetas volumétricas de 4mL, 5mL, 20mL y 25mL.
- * Espátulas
- * Probetas de 50mL y 1000mL.
- * Beckers de 300mL y 2000mL.
- * Reservorios para solventes (metanol, agua, acetonitrilo).
- * Jeringas de 10 mL.
- * Micropipetas.
- * Equipo para filtración de solvente.
- * Filtros con tamaño de poro de 0.5 micrómetros y 0.45 mm ^(3, USP, 2006, P. 1507).

Limpieza de Cristalería: Debe garantizarse una limpieza extrema de la cristalería a usar. Lavar con Alcanox y enjuagar al menos 10 veces con agua pluvial y una vez con agua destilada.

7.3 Reactivos:

- * Estándar de Acetaminofén USP

- * Agua desmineralizada purificada para uso HPLC
- * Metanol grado HPLC

Para asegurar la calidad de los productos farmacéuticos, es necesario verificar los procedimientos de análisis, ya que de ellos depende la aceptación o rechazo de dichos productos. Debido a esto, el LNS debe contar con métodos de análisis que sean confiables, ya que es un laboratorio que se encuentra acreditado bajo las normas COGUANOR NTG/ISO/IEC 17025.

7.4 Metodología de Análisis:

7.4.1 Valoración del principio activo en solución oral de acetaminofén

Fase móvil

Preparar una mezcla desgasificada adecuada de agua y metanol (3:1). Hacer ajustes si fuera necesario ^(3, USP, 2006, P. 1507).

Preparación estándar

Disolver una cantidad pesada con exactitud de ER Acetaminofeno USP en *Fase Móvil* para obtener una solución con una concentración conocida de aproximadamente 0.01 mg por mL ^(3, USP, 2006, P. 1507).

Preparación de valoración

Trasferir a un matraz volumétrico de 250 mL un volumen de Solución Oral medido con exactitud, que equivalga aproximadamente a 500 mg de acetaminofén, diluir a volumen con *Fase Móvil* y mezclar. Transferir 5.0 mL de esta solución a un segundo matraz volumétrico de 250 mL, diluir a volumen con *Fase Móvil* y mezclar. Transferir 25.0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, diluir a volumen con *Fase Móvil* y mezclar. Pasar una porción de esta solución a través de un filtro con un tamaño de poro de 0.5 μm o menor y descartar los primeros 10 mL del filtrado. Usar el filtrado transparente como *Preparación de valoración* ^(3, USP, 2006, P. 1507).

Sistema cromatográfico

Equipar un cromatógrafo de líquidos con un detector a 243 nm y una columna de 3.9mm x 30 cm rellena con material L1. La velocidad del flujo es de aproximadamente 1.5 mL por minuto. Inyectar en el cromatógrafo la *Preparación estándar* y registrar el cromatograma según indica el *procedimiento*: la eficiencia de la columna no es menor de 1000 platos teóricos; el factor de asimetría no es mayor de 2; y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no es más de 2.0% ^(3, USP, 2006, P. 1507).

Procedimiento

Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µL) de la *Preparación estándar* y de la *Preparación de valoración*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas correspondientes a los picos principales. Calcular la cantidad, en mg, de acetaminofén (C₈H₉NO₂) en cada mL de Solución Oral tomada, por fórmula:

$$50\,000 (C/V) (r_u/r_s)$$

En donde *C* es la concentración, en mg por mL, de ER Acetaminofeno USP de la *Preparación estándar*; *V* es el volumen, en mL, de Solución Oral tomada; y *r_u* y *r_s* son las respuestas de los picos de acetaminofén obtenidos a partir de la *Preparación de valoración* y de la *Preparación estándar* respectivamente ^(3, USP, 2006, P. 1507).

Criterios de Aceptación: La Solución Oral de acetaminofén contiene no menos de 90,0 por ciento y no más de 110,0 por ciento de la cantidad de acetaminofén declarada en la etiqueta ^(3, USP, 2006, P. 1507).

7.5 Diseño de Investigación:

7.5.1 Recolección de Muestras:

Se tomarán, por conveniencia, cinco muestras de acetaminofén (120mg/5mL), de lote diferente, de cada laboratorio fabricante. Estos laboratorios fabricantes serán seleccionados al azar de las siete industrias existentes en la ciudad de Guatemala.

7.5.2 Diseño de muestreo:

Cada muestra de un laboratorio se tomará de establecimientos distintos o en períodos de tiempo distintos (para asegurar que son de lotes diferentes).

7.5.3 Análisis de Resultados:

Se utilizará la estadística descriptiva (por marca o laboratorio) como lo son tablas, gráficas, promedios, etc.

Análisis Cuantitativo: Concentración de Principio Activo: promedio (90.0 - 110.0 %) y desviación estándar (< 2.0 %).

Análisis Cualitativo: Cumplen o No con los criterios establecidos según la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XXXII) y con los descrito en la etiqueta. Análisis descriptivo de frecuencias (cuántas cumplen/no cumplen).

8. RESULTADOS

La siguiente tabla presenta la totalidad de lotes evaluados en cada casa fabricante, fecha de vencimiento, número de lote y presentación de los mismos.

Tabla No. 1

Listado de muestras utilizadas con su información básica

Casa	Lote	Lote No.	Fecha vencimiento	Presentación (empaquete primario)
<i>Casa Fabricante 1</i>	1	93510	Oct/2011	Frasco plástico blanco de 120 mL
	2	97855	Ene/2012	Frasco plástico blanco de 120 mL
	3	03566	Jul/2012	Frasco plástico blanco de 120 mL
	4	05897	Oct/2012	Frasco plástico blanco de 120 mL
	5	10473	Mar/2013	Frasco plástico blanco de 120 mL
<i>Casa Fabricante 2</i>	1	0703	Sep/2010	Frasco de vidrio ámbar de 120 mL
	2	0802	May/2010	Frasco plástico ámbar de 120 mL
	3	0904	Sep/2011	Frasco plástico ámbar de 120 mL
	4	0902	Ene/2011	Frasco de vidrio ámbar de 120 mL
	5	0903	Abr/2011	Frasco de vidrio ámbar de 120 mL
<i>Casa Fabricante 3</i>	1	80176	Ago/2011	Frasco plástico ámbar de 120 mL
	2	00016	Ene/2013	Frasco plástico ámbar de 120 mL
	3	90343	Jul/2012	Frasco plástico ámbar de 120 mL
	4	90622	Nov/2012	Frasco plástico ámbar de 120 mL
	5	00150	Mar/2013	Frasco plástico ámbar de 120 mL
<i>Casa Fabricante 4</i>	1	0921	Mar/2013	Frasco plástico ámbar de 60mL
	2	1004	Jul/2013	Frasco plástico ámbar de 60mL
	3	101	Jun/2013	Frasco plástico ámbar de 60mL
	4	0923	Abr/2013	Frasco plástico ámbar de 60mL
	5	0922	Abr/2013	Frasco plástico ámbar de 120mL
<i>Casa Fabricante 5</i>	1	SP - 32362	Ago/2012	Frasco plástico blanco de 120 mL
	2	SP - 33347	Nov/2012	Frasco plástico blanco de 120 mL
	3	SP - 30858	Feb/2012	Frasco plástico blanco de 120 mL
	4	SP - 27807	Ene/2011	Frasco plástico blanco de 120 mL
	5	SP - 31246	May/2012	Frasco plástico blanco de 120 mL

Fuente: Datos Experimentales

En las siguientes tablas (No.2 - No.6), se muestran los resultados obtenidos en la cuantificación de acetaminofén en soluciones orales (120mg/5mL) de los cinco lotes de cada casa fabricante evaluada, indicando si cumple o no cumple con los rangos permitidos según la USP XXXII.

Los cálculos realizados para determinar la concentración de principio activo de cada lote de cada casa fabricante, se muestra en el Anexo No. 9 y las gráficas obtenidas de cada tabla a continuación descritas, se muestran en el Anexo no. 10.

Tabla No. 2

Casa Fabricante No. 1			
Lote	Especificación	Resultado	Cumple/No Cumple
1	90.0 – 110.0 %	98.9 %	Cumple
2	90.0 – 110.0 %	98.6 %	Cumple
3	90.0 – 110.0 %	97.1 %	Cumple
4	90.0 – 110.0 %	99.7 %	Cumple
5	90.0 – 110.0 %	107.9%	Cumple
Promedio		100.4 %	Cumple
Desviación Estándar		0.0428 %	Cumple

Fuente: Datos Experimentales

Tabla No. 3

Casa Fabricante No. 2			
Lote	Especificación	Resultado	Cumple/No Cumple
1	90.0 – 110.0 %	98.4 %	Cumple
2	90.0 – 110.0 %	100.1 %	Cumple
3	90.0 – 110.0 %	95.1 %	Cumple
4	90.0 – 110.0 %	95.3 %	Cumple
5	90.0 – 110.0 %	94.5 %	Cumple
Promedio		96.7 %	Cumple
Desviación Estándar		0.0244%	Cumple

Fuente: Datos Experimentales

Tabla No. 4

Casa Fabricante No. 3			
Lote	Especificación	Resultado	Cumple/No Cumple
1	90.0 – 110.0 %	99.8 %	Cumple
2	90.0 – 110.0 %	98.5 %	Cumple
3	90.0 – 110.0 %	99.0 %	Cumple
4	90.0 – 110.0 %	99.2 %	Cumple
5	90.0 – 110.0 %	98.2 %	Cumple
Promedio		98.9 %	Cumple
Desviación Estándar		0.0062%	Cumple

Fuente: Datos Experimentales

Tabla No. 5

Casa Fabricante No. 4			
Lote	Especificación	Resultado	Cumple/No Cumple
1	90.0 – 110.0 %	115.2%	No Cumple
2	90.0 – 110.0 %	106.3%	Cumple
3	90.0 – 110.0 %	108.8%	Cumple
4	90.0 – 110.0 %	110.4%	No Cumple
5	90.0 – 110.0 %	110.9%	No Cumple
Promedio		110.3 %	No Cumple
Desviación Estándar		0.0326 %	Cumple

Fuente: Datos Experimentales

Tabla No. 6

Casa Fabricante No. 5			
Lote	Especificación	Resultado	Cumple/No Cumple
1	90.0 – 110.0 %	106.8%	Cumple
2	90.0 – 110.0 %	106.3%	Cumple
3	90.0 – 110.0 %	105.6%	Cumple
4	90.0 – 110.0 %	108.6%	Cumple
5	90.0 – 110.0 %	106.3%	Cumple
Promedio		106.7 %	Cumple
Desviación Estándar		0.0113 %	Cumple

Fuente: Datos Experimentales

En la siguiente tabla se presenta un resumen de la desviación estándar y el promedio de acetaminofén obtenido en la cuantificación de los cinco lotes de cada casa fabricante, indicando si éstos cumplen o no cumplen con los parámetros establecidos según la USP XXXII.

Tabla No. 7

Resultados obtenidos en cada Casa Fabricante

Casa	Promedio (90.0-110.0%)	Cumple/No Cumple	Desviación Estándar (<2%)	Cumple/No Cumple
1	100.4 %	Cumple	0.0428 %	Cumple
2	96.7 %	Cumple	0.0244 %	Cumple
3	98.9 %	Cumple	0.0062 %	Cumple
4	110.3 %	No Cumple	0.0326 %	Cumple
5	106.7 %	Cumple	0.0113 %	Cumple

Fuente: Datos Experimentales

Finalmente, en cada análisis se evaluó que tanto los platos teóricos de la columna utilizada, como la asimetría de los picos obtenidos estuvieran dentro de los criterios establecidos en la USP XXXII (no menor a 1000 y 0.800 – 2.000 respectivamente), encontrándose todos los resultados dentro de dichos parámetros. (Ver cromatogramas del anexo No. 9)

9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En virtud de los resultados obtenidos se puede determinar que a pesar de que no está fortalecido el sistema de monitoreo y vigilancia a establecimientos farmacéuticos por parte del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social –MSPAS-, los laboratorios farmacéuticos Nacionales mantienen la calidad de la solución oral de acetaminofén (120mg/5mL) tiempo después de aprobado el registro sanitario, por lo que es un medicamento eficaz para el consumo de la población infantil guatemalteca.

De los cinco laboratorios farmacéuticos nacionales evaluados, solamente una casa fabricante (No. 4), no cumple con las especificaciones requeridas por la USP XXXII en donde se indica que la concentración del principio activo de acetaminofén debe estar en un rango de 90.0 – 110.0 % si se toma como valores individuales. En los resultados, se puede observar que de los cinco lotes evaluados, de la casa fabricante No. 4, tres sobrepasan el rango máximo, siendo éstos el lote No. 1, No. 4 y No. 5 presentando valores de 115.2%, 110.4% y 110.9% respectivamente e, incluso el promedio de los cinco lotes es mayor al rango permitido siendo este de 110.3%, aún cuando no son valores muy altos, se puede observar que no se mantuvo la homogeneidad en la producción de cada lote; un factor que pudo influir en los resultados, es que dentro de su formulación algunos de los excipientes pueda estar interfiriendo en la cuantificación del principio activo de interés.

Es importante mencionar que el análisis para la cuantificación de soluciones orales de acetaminofén (120mg/mL), se realizó en base a la información presentada en la etiqueta del envase primario de cada producto, ya que no se contó con la hoja cuali-cuantitativa de cada casa fabricante, la cual es requisito para la obtención del registro sanitario, siendo esto un dato más que indica que el 80% de los laboratorios evaluados son eficaces y seguros, por lo tanto son productos de calidad. Además, se ve reflejado en los cinco lotes diferentes de las cuatro casas fabricantes que cumplen, que los lotes que éstos producen mantienen las concentraciones muy cercanas entre sí y al valor indicado en la etiqueta, ya que la desviación estándar de los diferentes lotes evaluados presentan un valor menor del 2%.

Previo a realizar la cuantificación de las soluciones orales de acetaminofén (120mg/5mL), se evaluó la columna a utilizar, determinando la asimetría y cantidad de platos teóricos de la misma. El resultado fue satisfactorio, ya que se obtuvo más de 1000 platos teóricos y, el factor de asimetría

fue menor de 2.0 encontrándose éstos dentro del rango aceptado lo que indica que la columna utilizada tiene las condiciones óptimas para su uso.

Otro factor a tomar en cuenta en el método analítico de cuantificación de acetaminofén Solución Oral por Cromatografía Líquida de Alta Presión, era evaluar que el equipo también estuviera en óptimas condiciones de uso, para ello se realizó la adecuación del sistema utilizando seis lecturas de estándar de Acetaminofén USP a una concentración de trabajo de 0.01 mg/mL (Ver Anexo No. 10). La adecuación fue satisfactoria, ya que el coeficiente de variación (CV) dió como resultado un 0.3998% estando éste por debajo del máximo permitido (2%) demostrando que el equipo se encontraba en óptimas condiciones. A dicho equipo se le realiza una calibración anual y verificaciones trimestrales (ver Anexo No. 11) lo que garantiza que los resultados obtenidos en los análisis realizados son confiables y seguros.

Finalmente, se concluye que los laboratorios farmacéuticos nacionales que producen soluciones orales de acetaminofén (120mg/5mL), mantienen la concentración de principio activo declarado por el fabricante, aún después de aprobado el registro sanitario.

10. CONCLUSIONES

- 10.1 El análisis por medio de Cromatografía Líquida de Alta Resolución –HPLC-, para cuantificar acetaminofén en las soluciones orales de 120mg/5mL se realizó en condiciones óptimas, ya que en la adecuación del sistema se obtuvo un coeficiente de variación de 0.3998% y, la columna utilizada presentó una cantidad mayor de 1000 platos teóricos y una asimetría menor del 2%.
- 10.2 Tiempo después de aprobado el registro sanitario, cuatro de los cinco laboratorios farmacéuticos nacionales evaluados, mantienen la calidad de las soluciones orales de acetaminofén (120mg/5mL) en relación a la concentración del principio activo, ya que se comprobó, en las muestras analizadas, que la concentración se encontraba dentro del rango permitido según la USP XXXII, el cual es de 90.0-110.0 %.
- 10.3 Uno de los cinco laboratorios farmacéuticos nacionales no cumplen con la concentración de acetaminofén indicada en la etiqueta. Tres de las muestras evaluadas sobrepasan el rango máximo permitido con valores de 115.2%, 110.4% y 110.9% de concentración de acetaminofén.
- 10.4 La desviación estándar de los resultados obtenidos en cada lote evaluado está dentro de los parámetros permitidos (< 2%).

11. RECOMENDACIONES

- 11.1 Fortalecer el sistema de monitoreo y vigilancia a establecimientos farmacéuticos por parte del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social –MSPAS-.
- 11.2 Se sugiere a las autoridades del MSPAS vigilar que los productos elaborados por laboratorios farmacéuticos nacionales, se estén manufacturando en las condiciones requeridas por las normas sanitarias para que la población guatemalteca en general, obtenga el beneficio de consumir productos de calidad.

12. REFERENCIAS

1. Reglamento Técnico Centroamericano. (2007). *Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso Humano. Verificación de la Calidad*. RTCA 11.03.47.07. Ministerio de Agricultura, Ganadería y Alimentación. Guatemala. Pp. 3, 5, 8.
2. Morataya, A. (2009). *Plan de Calidad*. Laboratorio Nacional de Salud. Unidad: Medicamentos. Área: Físicoquímico de Medicamentos. 3° Revisión. Capítulo 4. P.4.
3. USP XXXII. (2006). *The United States Pharmacopeia*. United States Pharmacopeial Convention Committee of Revision, United States Pharmacopeial Convention. Publicado por United States Pharmacopeial Convention, Inc., Pp 1506-1509.
4. García, J. (2003). *Evaluación de la Calidad Físicoquímica de los Jarabes de Acetaminofén manufacturados por Laboratorios Nacionales*. USAC. Guatemala. Pp. 62-65.
5. Torres Porta, E. Aida. (1992). *Evaluación de la Estabilidad de los Elixires a base de Acetaminofén que se comercializan pro Laboratorios Nacionales de Guatemala*. USAC. Guatemala. Pp. 58-62.
6. Sapon, A. (1992). *Estudio de Estabilidad acelerada en 4 formulaciones de Elixir de Acetaminofén*. USAC. Guatemala. Pp. 64-67.
7. Guzmán Calderón, V. Antonio. (1986). *Análisis de la calidad de preparados de Acetaminofén en solución*. USAC. Guatemala. Pp. 23-26.
8. Medina Milian, M. Ninette. (1984). *Evaluación y comparación de características físicas, químicas y biodisponibilidad in vitro de tabletas de Acetaminofén de varias marcas comerciales*. USAC. Guatemala. Pp. 81-83.
9. Liere, A. Marie. (1980). *Control de Calidad de Analgésicos Populares*. USAC. Guatemala. Pp. 73-77.
10. *Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social*. (2010). República de Guatemala. Revisado el 15 de mayo de 2010. Disponible en: http://portal.mspas.gob.gt/vision_y_mision_general.html
11. *Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social*. (2009). República de Guatemala. Revisado el 28 de marzo de 2009. Disponible en: http://portal.mspas.gob.gt/registro_sanitario_de_productos_farmaceuticos.html
12. *Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social*. (2009). República de Guatemala. Revisado el 28 de marzo de 2009. Disponible en: http://portal.mspas.gob.gt/laboratorio_nacional.html
13. *Observatorio de Salud y Medio Ambiente de Andalucía*. (2010). Revisado el 17 de mayo de 2010. disponible en: <http://www.osman.es/ficha/13308>
14. *Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social*. (2009). República de Guatemala. Revisado el 17 de mayo de 2010. Disponible en: http://portal.mspas.gob.gt/funciones_drcpfa.html

15. Pappa, H. N. (2005). *Buenas Prácticas de Control de Calidad*. Costa Rica. Pp. 245-349
16. Skoog, Douglas, et:al. (2000). *Química Analítica*. Séptima edición. Editorial McGraw-Hill. México. Pp. 242-245.
17. Autor Anónimo. *HPLC*. Revisado el 28 de Abril de 2009. Disponible en: http://www.uam.es/personal_pdi/ciencias/manchi/alim/trabajo_4.PDF.
18. Rubinson, K. A., y Rubinson, J. F. (2001). *Análisis Instrumental*. Prentice Hall, Madrid. Pp. 625-642
19. Reglamento Técnico Centroamericano. (2008). *Medicamentos veterinarios y productos afines. Establecimientos que los fabrican, comercializan, fraccionan o almacenan. Requisitos de registro sanitario y control*. RTCA 65.05.51:08. Ministerio de Agricultura, Ganadería y Alimentación. Guatemala. Pp. 3-5
20. Comisión Guatemalteca de Normas. (2009). *COGUANOR*. Revisado el 25 de Enero de 2010. Disponible en: <http://www.coguanor.gob.gt/index.php?id=6>.
21. Gessner G. Hawley. (1975). *Diccionario de Química y Productos Químicos*. Ediciones Omega S.A. Barcelona España. P. 10.
22. Sifre, R. Bataller, Balaguer Martínez, José V. (2004). *Toxicidad Clínica*. Universidad de Valencia. P. 178
23. *Organización Internacional del Trabajo (OIT)*. (1996-2010). Revisado el 19 de Febrero de 2010. Disponible en: http://www.oitcinterfor.org/public/spanish/region/ampro/cinterfor/temas/gender/em_ca_eq/m_eva.htm
24. *Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social*. (2009). República de Guatemala. Revisado el 16 de Febrero de 2010. Disponible en: http://portal.mspas.gob.gt/regulacion_acreditacion_y_control_de_establecimientos_de_salud.html
25. Goodman y Gilman. (2007). *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 11º Edición. México. Editorial Mc Graw-Hill. Pp. 75-76, 84, 442 y 714-716.
26. Katzung B. (2005). *Farmacología Básica y Clínica*. 9º Edición México. Manual Moderno. Pp. 59, 610
27. Harvey, R. (2000). *Farmacología*. 2da Edición. Mc Graw.Hill. Pp. 58-63
28. Velasco A. San Roman, L. Serrano J. Martínez Sierra R. y Cadavid I. (2001). *Farmacología Fundamental*. Ed. Mc Graw-Hill Interamericana de España. Pp. 654-656
29. Harrison Et. al. (2005). *Medicina Interna*. 16ª Ed. Editorial Interamericana. Mc Graw Hill. 2 Tomos. México. Pp. 1877, 2024-2027.

13. ANEXOS

ANEXO No.1

GLOSARIO

1. **Calidad**: naturaleza esencial de un producto y la totalidad de sus atributos y propiedades, las cuales determinan su idoneidad para los propósitos a los cuales se destina ^(1, RTCA, P.3).
2. **Certificado de registro sanitario**: documento oficial emitido por la Autoridad Competente, que da fe que ha cumplido con todos los requisitos establecidos para el registro sanitario ^(19, RTCA, P.3).
3. **COGUANOR**: Comisión Guatemalteca de Normas -COGUANOR- ésta es el órgano especializado para la elaboración de normas que promuevan el desenvolvimiento ordenado de las actividades industriales, agrícolas y comerciales, propiciando condiciones de competencia sana y justa entre ellas e imponiendo principios de equidad en las relaciones entre productores y consumidores ^(20, COGUANOR, 2009, <http://www.coguanor.gob.gt/index.php?id=6>).
4. **Concentración**: proporción o relación que hay entre la cantidad de soluto y la cantidad de disolvente, donde el soluto es la sustancia que se disuelve, el disolvente la sustancia que disuelve al soluto ^(21, Gessner, 1975, P. 10).
Especificaciones: descripción de los requisitos que debe satisfacer el material inicial, material de empaque y los productos intermedios, a granel y terminados. Dichos requisitos incluyen propiedades físicas, químicas, y, de ser posible, biológicas ^(1, RTCA, P.3).
5. **Forma farmacéutica**: es la forma física que se le da a un medicamento, la cual facilita la dosificación del o de los principios activos para que puedan ejercer su acción en lugar y tiempo ^(1, RTCA, P.3).
6. **Fórmula cuali-cuantitativa**: descripción completa de la composición y su contenido, incluyendo ingredientes activos e inertes, con elementos simples o compuestos, de un medicamento veterinario o producto afín, emitida por el fabricante ^(19, RTCA, P. 3).
7. **Hepatotoxicidad**: también llamada enfermedad hepática tóxica inducida por drogas implica daño, sea funcional o anatómico, del hígado inducido por ingestión de compuestos químicos u orgánicos. El hígado está especialmente expuesto a toxicidad por razón de su función en la biotransformación, metabolismo y eliminación de agentes potencialmente tóxicos ^(22, Sifre, 2004, P. 178).

8. **Inscripción Sanitaria**: Acto por el cual un producto queda inscrito ante la autoridad sanitaria después de evaluar la documentación presentada conforme a requisitos establecidos y el análisis del producto de acuerdo a criterio de riesgo ^(19, RTCA, P. 4).
9. **Monitoreo**: proceso continuo y sistemático mediante el cual se verifica la eficiencia y la eficacia de un proyecto mediante la identificación de sus logros y debilidades y en consecuencia, se recomienda medidas correctivas para optimizar los resultados esperados del proyecto ^{(23, OIT, 2010, http://www.oitcinterfor.org/public/spanish/region/ampro/cinterfor/temas/gender/em_ca_eq/m_eva.htm)}.
10. **Principio activo**: toda materia, cualquiera que sea su origen, a la que se atribuye una actividad apropiada para constituir un medicamento ^(19, RTCA, P. 5).
11. **Registro sanitario de referencia**: procedimiento mediante el cual un establecimiento o un medicamento veterinario o producto afín es inscrito y autorizado por la Autoridad Competente ^(19, RTCA, P. 3). Este procedimiento se realiza principalmente para medicamentos de uso humano.

ANEXO No. 2

DEPARTAMENTO DE REGULACION, ACREDITACION Y CONTROL DE ESTABLECIMIENTOS DE SALUD

El Departamento de Regulación, Acreditación y Control de Establecimientos de Salud es uno de los seis departamentos que integran la Dirección General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud, DGRVCS, del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Nuestra función es regular la acreditación y control de establecimientos de salud del país para que cumplan los requisitos: de habilitación y estándares de acreditación para brindar la máxima calidad de atención al público usuario de los mismos, respaldados por profesionales y personal técnico de salud capaz, con experiencia y estudios comprobados. Así como el equipo e instalaciones necesarias para su funcionamiento ^{(24, MSPAS, 2009,}

http://portal.mspas.gob.gt/regulacion_acreditacion_y_control_de_establecimientos_de_salud.html)

Visión

Regular el 100 % de los establecimientos de Salud, para garantizar la calidad de atención al público usuario de los mismos. Promover la acreditación de calidad de establecimientos de salud para certificarse a nivel internacional ^{(24, MSPAS, 2009,}

http://portal.mspas.gob.gt/regulacion_acreditacion_y_control_de_establecimientos_de_salud.html)

Misión

Lograr que a través de la regulación, acreditación y control de establecimientos de salud se cumplan requisitos de habilitación y estándares de acreditación para brindar la máxima calidad de atención al público usuario de los mismos, respaldados por profesionales y personal técnico de salud capaz, con experiencia y estudios comprobados. Así como el equipo e instalaciones necesarias para su funcionamiento (24, MSPAS, 2009,

http://portal.mspas.gob.gt/regulacion_acreditacion_y_control_de_establecimientos_de_salud.html)

Metas

- Lograr el registro del 100% de establecimientos de salud.
- Conformar la Red de Establecimientos de Salud y ser fuente de información a los usuarios.
- Mejorar la cobertura a nivel Nacional.
- Iniciar con procesos de acreditación los Laboratorios Clínicos.
- Capacitar a los supervisores de establecimientos de salud, de acuerdo a su actividad (24,

MSPAS, 2009, http://portal.mspas.gob.gt/regulacion_acreditacion_y_control_de_establecimientos_de_salud.html)

Importancia de la regulación de los establecimientos de salud

- Legaliza y respalda el funcionamiento de los establecimientos de salud.
- Mejora la salud integral de los habitantes de Guatemala.
- Promueve mejoras de servicios.
- Promueve alternativas de capacitación.
- Informa a los usuarios.
- Detecta usurpación de calidad.
- Combate charlatanería y engaño.
- Establece criterios de calidad para mejora de servicios.
- Cumple con lo establecido en el Código de Salud, Decreto 90-97

(24, MSPAS, 2009, http://portal.mspas.gob.gt/regulacion_acreditacion_y_control_de_establecimientos_de_salud.html)

ANEXO No. 3

PASOS PARA REALIZAR EL TRÁMITE DEL REGISTRO SANITARIO EN GUATEMALA

El registro sanitario tiene vigencia de 5 años. Se debe:

- Pagar arancel correspondiente.

- Presentar Formulario y los requisitos solicitados en la Ventanilla del Ministerio de Salud.
- Formularios:
 - Formulario **F-MC-g-011** (*Incluye formulario, requisitos e instructivo de llenado*) (*Este formulario es obligatorio a partir del 2 de Febrero del 2009*) (10, MSPAS, 2009, http://portal.mspas.gob.gt/registro_sanitario_de_productos_farmaceuticos.html)

Listados de apoyo:

- **F-CC-L-001:** Listado de aranceles de servicios relacionados con productos farmacéuticos y plaguicidas
- **L-AS-L-001:** Listado de cantidad de muestras a presentar para registro sanitario de referencia de productos farmacéuticos.
- **L-AS-L-002:** Listado de cantidad de estándares a presentar para registro sanitario de referencia de productos farmacéuticos.
- **F-AS-L-001:** Listado de formas farmacéuticas.
- **F-AS-L-002:** Listado de grupos terapéuticos.
- **F-AS-L-003:** Listado de vías de administración
(10, MSPAS, 2009, http://portal.mspas.gob.gt/registro_sanitario_de_productos_farmaceuticos.html)

Información adicional

- Si existe alguna inconformidad, presentar Formulario de Inconformidad
- **F-AS-e-016** Respuesta a notas de evaluación farmacológica de expedientes en trámite de registro sanitario (10, MSPAS, 2009, http://portal.mspas.gob.gt/registro_sanitario_de_productos_farmaceuticos.html)

ANEXO No.4

MONOGRAFÍA DE SOLUCIÓN ORAL DE ACETAMINOFÈN

Identificación en donde se realizan dos pruebas:

A: el tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la preparación de valoración se corresponde con el del pico principal en el cromatograma de la preparación estándar, según se obtiene en valoración (3, USP, 2006, P. 1507)

B: se debe diluir con metanol para obtener una solución que contenga aproximadamente 1mg de Acetaminofèn, la cual se analiza por medio de cromatografía en capa delgada utilizando una fase móvil constituida por una mezcla de cloruro de metileno y metanol (4:1) (3, USP, 2006, P. 1507)

Uniformidad de unidades de dosificación: se realiza según el método número <905>

Volumen de entrega: se realiza según el método número <698> (3, USP, 2006, P. 1507)

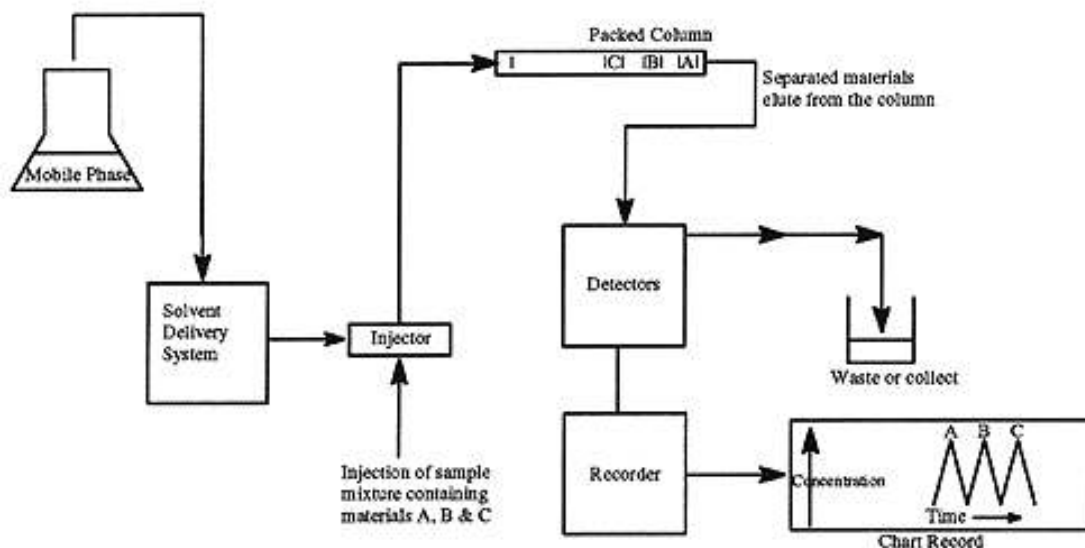
pH: se realiza según el método número <791> y debe estar entre 3.8 y 6.1 (3, USP, 2006, P. 1507)

Contenido de Alcohol: se realiza según el método II <611> y debe estar entre 90.0% y 115.0% de la cantidad declarada de C_2H_5OH determinado por el procedimiento de cromatografía de gases, utilizando acetona como estándar interno (3, USP, 2006, P. 1507)

Valoración: se realiza por medio de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y se utiliza como fase móvil la preparación estándar y el sistema cromatográfico. Se prepara una mezcla desgasificada adecuada de agua y metanol (3:1). Se utiliza una columna de 3.9mm x 30 cm rellena con material L1. La velocidad del flujo es aproximadamente 1.5ml por minuto y se lee a una longitud de onda de 243nm. La solución oral de Acetaminofén contiene no menos de 90.0% y no más de 110.0% de la cantidad declarada de Acetaminofén ($C_8H_9NO_2$) (3, USP, 2006, P. 1507)

ANEXO No. 5

DIAGRAMA GENERAL DEL FUNCIONAMIENTO DEL HPLC



ANEXO No. 6

FARMACOLOGÍA DEL ACETAMINOFÈN

El Acetaminofèn o paracetamol (N-acetilpara-aminofenol) es un analgésico antipirético sin propiedades antiinflamatorias derivado de la anilina. Es un fármaco eficaz que puede sustituirse por la aspirina pues es bien tolerado y no genera muchos de los efectos adversos de ésta, se puede obtener sin receta médica, razón por la cual ha ocupado un sitio destacado como analgésico casero común. Sin embargo, la sobredosis aguda ocasiona lesión hepática letal y, en años recientes ha crecido de manera alarmante el número de autointoxicaciones y suicidios con dicho producto, además, es uno de los medicamentos más empleados en la edad de la lactancia lo que en parte explica el lugar preponderante que ocupa como causa de intoxicaciones en la edad pediátrica. Es el analgésico más usado en el mundo, porque no necesita prescripción médica para ser obtenido ^(25, Goodman, 2007, Pp.75-76), aunado a esto, la cultura de varios países subdesarrollados como Guatemala, en el cual es muy frecuente la automedicación es fácilmente comprensible porqué es importante conocer su farmacología a fondo.

El Acetaminofèn se presenta en forma de tabletas, tabletas masticables, comprimidos, suspensión o solución, gotas (líquido concentrado), tabletas de liberación prolongada y tabletas solubles, para administrarse por vía oral, con o sin alimentos. También viene en forma de supositorios rectales. Se debe seguir las instrucciones del empaque o la etiqueta de la receta no se debe aumentar ni disminuir la dosis, ni tomar con frecuencia mayor a la indicada en la etiqueta del envase o en la receta médica. Ya que como se mencionó anteriormente, tomar dosis mayores que las recomendadas puede dañar el hígado ^(25, Goodman, 2007, P. 76).

El Acetaminofèn bloquea indirectamente la síntesis de prostaglandinas, compuestos relacionados con los procesos febriles y el dolor, inhibiendo la ciclooxigenasa, COX-1 y COX-2 en los tejidos periféricos. La evidencia reciente sugiere que el Acetaminofèn puede inhibir a una tercera enzima, COX-3 en el sistema nervioso central, ésta parece ser un producto con ligera variación del gen COX-1. El que sea un inhibidor débil de las COX, es lo que explica que no tenga actividad antiinflamatoria ^(26, Katzung, 2005, Pp. 59).

Indicaciones

Tiene actividad antiagregante plaquetario. Es de utilidad en el tratamiento de dolor leve a moderado como en cefalea, mialgias, dolor postparto y otras circunstancias en las que el ácido acetil salicílico (AAS) es un analgésico eficaz, así mismo puede ser un sustitutivo de éste, ya que se puede utilizar en sujetos en quienes el AAS está contraindicado o cuando sería desventajosa la

prolongación del tiempo de hemorragia causada por éste ^(24, Harvey, 2000, P. 59). El Acetaminofén solo, es inadecuado para enfermedades antiinflamatorias como artritis reumatoide, aunque puede emplearse como coadyuvante analgésico a la terapéutica antiinflamatoria. Para la analgesia leve, el Acetaminofén es el medicamento preferido en pacientes alérgicos al AAS o en casos de poca tolerancia a salicilatos ^(25, Goodman, 2007, P. 84).

El dolor agudo y fiebre se pueden tratar eficazmente con dosis de 325 a 500mg cuatro veces al día. La dosis diaria total no debe rebasar los 4000mg. En niños, la dosis única es de 40 a 480mg según la edad y el peso y, es mejor no administrar más de cinco dosis en 24h ^(26, Katzung, 2005, Pp. 59).

Efectos adversos

El paracetamol tiene un índice terapéutico muy ajustado. Esto significa que la dosis normal es cercana a la sobredosis, haciendo de él un compuesto relativamente peligroso. Con dosis mayores a las terapéuticas, puede haber mareo, excitación y desorientación. La ingestión de 15g de Acetaminofén puede ser mortal, la cual es ocasionada por hepatotoxicidad⁸ severa con necrosis centrolobulillar, en ocasiones asociada con necrosis tubular aguda. Las dosis mayores de 4g al día no se recomiendan y el antecedente de alcoholismo contraindica incluso esta dosis. La razón por la que no debe tomarse este fármaco tras consumir alcohol, es debido a que el hígado, cuando está metabolizando el alcohol, no puede metabolizar simultáneamente el paracetamol, aumentando por tanto el riesgo de hepatotoxicidad ^(25, Goodman, 2007, P. 442). Los síntomas iniciales de lesión hepática incluyen náuseas, vómito, diarrea y dolor abdominal. El acetaminofén en dosis usuales origina casos raros de lesión renal sin daño hepático ^(28, Velasco, 2001, P. 654).

A veces surgen erupciones cutáneas eritematosas o urticaria, pero en ocasiones es más grave y se acompaña de fiebre medicamentosa y lesiones de mucosa. En sujetos que muestran reacciones de hipersensibilidad a los salicilatos, en raras ocasiones son sensibles al acetaminofén. En unos cuantos casos aislados, el consumo de éste fármaco se ha acompañado de neutropenia, trombocitopenia y pancitopenia ^(28, Velasco, 2001, P. 655).

Factores de riesgo

La dosis tóxica de paracetamol es muy variable. En adultos, dosis únicas por encima de 10 g o 140 mg/kg tienen una probabilidad razonable de causar hepatotoxicidad. En adultos, dosis de más de 25g son potencialmente letales. También puede darse hepatotoxicidad cuando dosis pequeñas pero múltiples superan dichas cantidades en 24 h, o mediante ingesta crónica de pequeñas dosis. Sin embargo, la sobredosis involuntaria de paracetamol en niños raramente tiene como resultado este tipo de toxicidad. Este hecho podría atribuirse en parte al sistema del citocromo P-

⁸ Ver Anexo No. 7 y No. 1

450, inmaduro aún en los niños. El consumo excesivo de alcohol puede afectar la función renal e incrementar la toxicidad del paracetamol. Por esta razón, tras grandes ingestas de alcohol se recomiendan otros analgésicos como el ibuprofeno o el ácido acetilsalicílico ^(28, Velasco, 2001, P. 656).

Algunas personas son más propensas a la hepatotoxicidad, incluso con dosis bajas como 4 g/día, y las dosis letales pueden bajar hasta 6 g/día. El ayuno es un factor de riesgo, posiblemente debido a la reducción de las reservas de glutatión del hígado. Está bien documentado que el uso en combinación con de inductores del CYP2E1 como la isoniazida potencia la hepatotoxicidad, aunque dicha relación no está del todo clara. El uso en combinación con de otros medicamentos que inducen la síntesis de enzimas CYP, como los antiepilépticos (carbamazepina, fenitoína, barbitúricos, etc) también han sido presentados como factores de riesgo ^(26, Katzung, 2005, Pp. 610).

ANEXO No. 7

IMPORTANCIA TOXICOLÓGICA DEL ACETAMINOFÉN

Hepatotoxicidad

Cuando el Acetaminofén se administra en dosis terapéuticas (10 mg/kg/dosis) por lo general es bien tolerado, seguro y no origina acumulación. Es interesante conocer su farmacocinética, porque ello explica la fisiopatología de la intoxicación y da las bases para su tratamiento racional. Después de su biotransformación en el hígado⁹, 94% de la dosis administrada se conjuga formando metabolitos inertes, 2.2% se elimina sin cambios y el restante 3.8% se hidroxila formando un metabolito activo, la n-acetilimidoquinona, responsable del potencial efecto tóxico. En condiciones habituales, con el empleo de dosis terapéuticas, este metabolito en presencia del glutatión hepático se conjuga a su vez en ácido mercaptúrico que es inerte y fácilmente eliminable por la orina ^(29, Harrison, 2005, P.1877).

El Acetaminofén puede producir toxicidad en niños cuando se administra en dosis superiores a 50 mg/kg en forma repetida o dosis terapéuticas en niños con enfermedad hepática. En estas condiciones, la producción de la n-acetilimidoquinona se incrementa lo cual causa depleción progresiva del glutatión; de esta manera el metabolito penetra al hepatocito donde se une en forma covalente con las macromoléculas ocasionando necrosis celular. Probablemente por este mismo mecanismo puede producir también lesión renal y miocárdica ^(29, Harrison, 2005, P.1877).

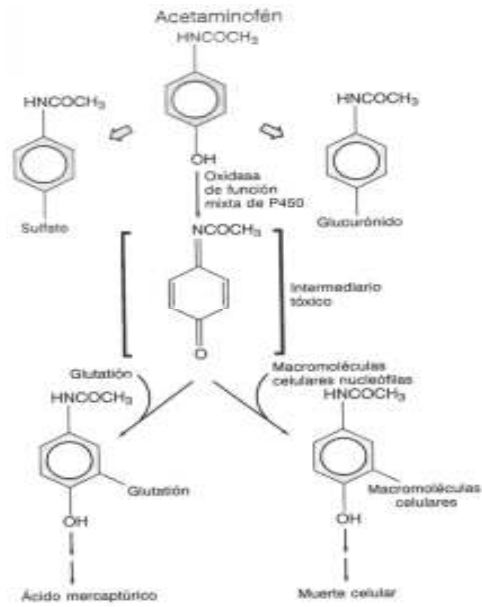
Otros factores que pueden influir en la toxicidad del Acetaminofén son la inmadurez funcional hepática de los neonatos y lactantes menores, la administración concomitante de fármacos inductores del sistema microsomal hepático como el fenobarbital y el etanol (empleado en los

⁹ Ver Anexo No. 8

jarabes y elixires de uso pediátrico) o bien fármacos hepatotóxicos como el ácido valproico o la eritromicina (25, Goodman, 2007, P. 714)

ANEXO No. 8

METABOLISMO DEL ACETAMINOFÉN



(25, Goodman, 2007, P. 716)

ANEXO No. 9

Cálculos, Gráficas y Resultados de la Cuantificación de las Soluciones Orales de Acetaminofén (120mg/5mL) de las cinco casas farmacéuticas Nacionales monitoreadas.

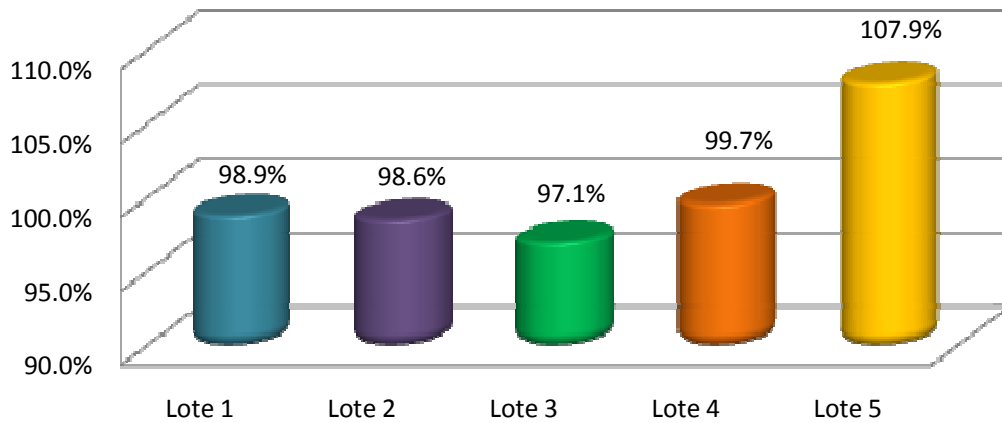
ANEXO No. 10

Gráficas obtenidas en las tablas No. 2 a la No.6 presentadas en los resultados

Gráfica No. 1

Resultados Obtenidos, Casa Fabricante No. 1 (Tabla No. 2)

Casa Fabricante No. 1

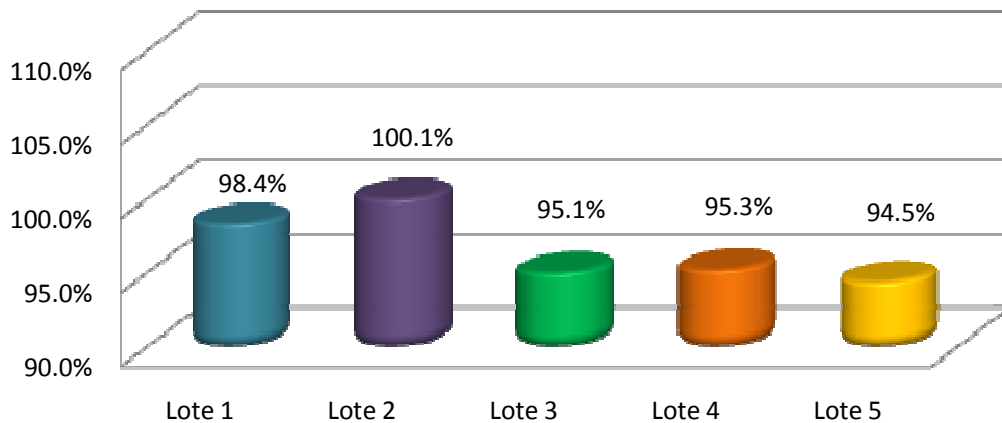


*Fuente: Datos Experimentales
Ver Anexo No. 9*

Gráfica No. 2

Resultados Obtenidos, Casa Fabricante No. 2 (Tabla No. 3)

Casa Fabricante No. 2

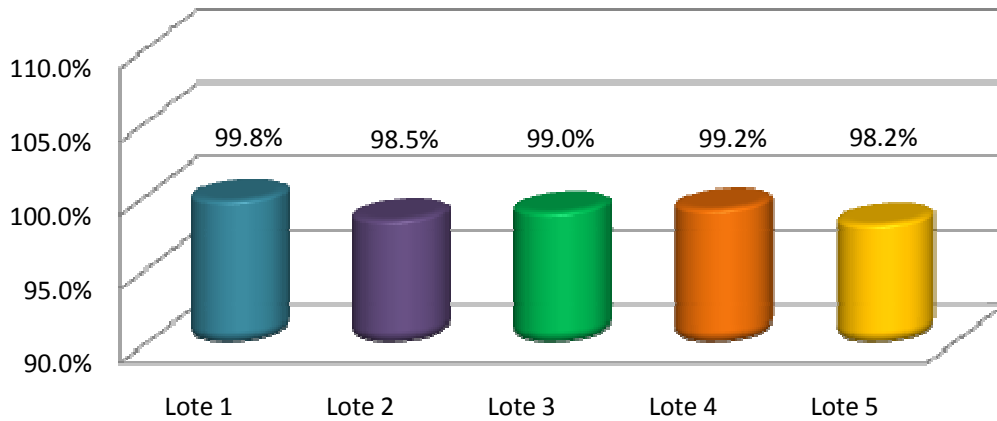


*Fuente: Datos Experimentales
Ver Anexo No. 9*

Gráfica No. 3

Resultados Obtenidos, Casa Fabricante No. 3 (Tabla No. 4)

Casa Fabricante No. 3



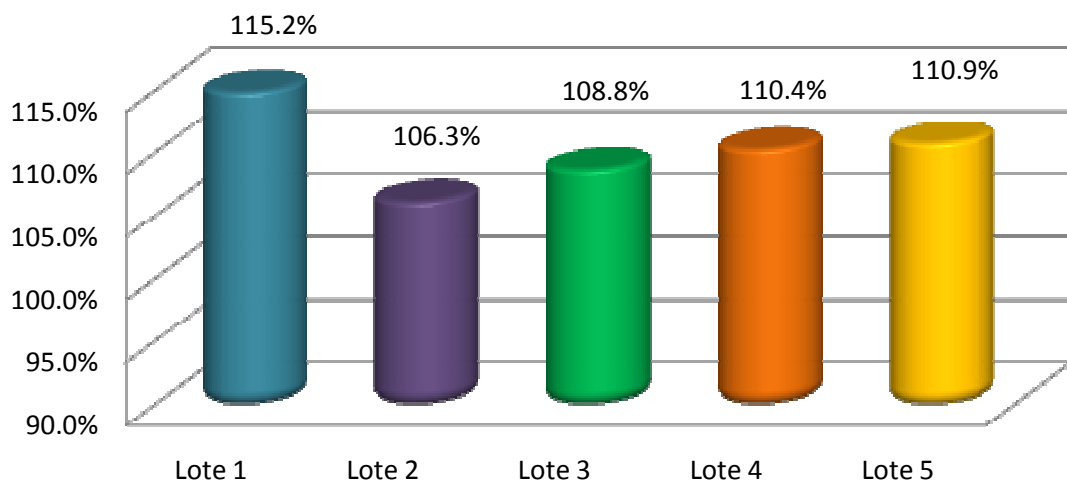
Fuente: Datos Experimentales

Ver Anexo No. 9

Gráfica No. 4

Resultados Obtenidos, Casa Fabricante No. 4 (Tabla No. 5)

Casa Fabricante No. 4

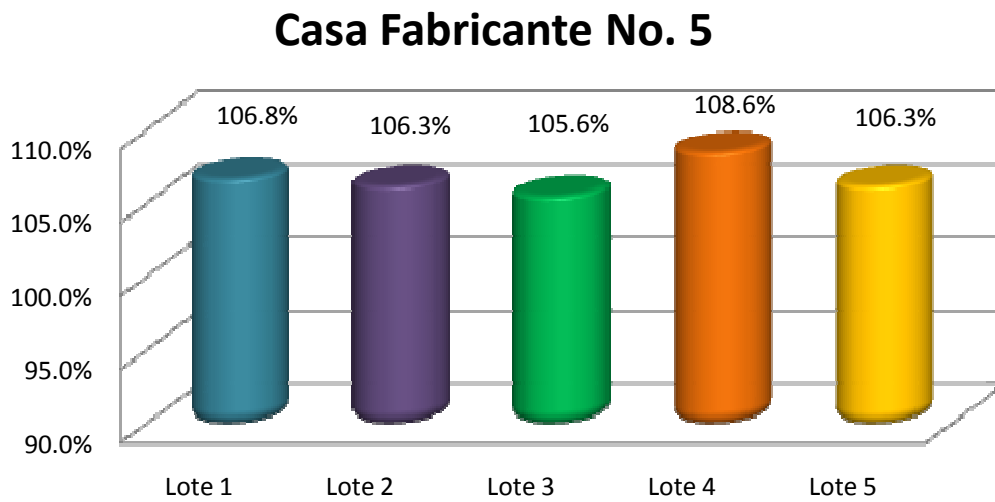


Fuente: Datos Experimentales

Ver Anexo No. 9

Gráfica No. 5

Resultados Obtenidos, Casa Fabricante No. 5 (Tabla No. 6)

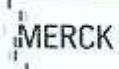



Fuente: Datos Experimentales

Ver Anexo No. 9

ANEXO No. 11

Verificación del Equipo utilizado para la cuantificación de las Soluciones Orales de Acetaminofén (120mg/5mL)

Página 1 de 7	Departamento de Servicio Técnico	Sistema HPLC Merck Hitachi LaChrom - OQ	
	Documento:	STM/LC/OQ1Ae	
	Título:	Procedimiento Estandar de Operación	
	Subtítulo:	Calificación Operacional LaChrom	
Sistema No.: CL-02-FQM	Modelo: LaChrom	Fecha: 10 de octubre de 2008	
Equipo: HPLC	Marca: Merck Hitachi	Responsable: Jorge Colaj	

Datos del Cliente

Cliente	Laboratorio Nacional de Salud
Dirección	Km. 22 Carretera al Pacifico
Teléfono	6630-6017
Departamento	Fisicoquimico
Responsable	Dora de Díaz


Lista de Equipos Verificados

Modulo	Modelo	Número de Serie
Bomba	L-7100	1402-075
Automuestreador	L-7200	1493-007
Interfase	D-7000	1636-013
Detector UV	L-7420	1455-019
Horno para columna	L-7300	1388-009

Documentación Entregada

Reporte de Verificación Operacional	STM/LCE/OQ1Ae	✓
Bomba L-7100	STM/L7100/OQ1Ae	
Automuestreador L-7200	STM/L7200/OQ1Ae	
Detector UV L-7420	STM/L7420/OQ1Ae	
Horno para columna L-7300	STM/L7300/OQ1Ae	
Sistema Completo	STM/GLP/OQ1Ae	
Certificado de Verificación Operacional		✓
Bomba L-7100		
Automuestreador L-7200		
Detector UV L-7420		
Horno para columna L-7300		
Observaciones y Conclusiones	STM/OBS/OQ1Ae	
Copia Certificados:		✓
Instrumentos Utilizados:	Cronómetro N/S 61772738	
	Probeta clase A Lote 07.01	
	Termómetro Digital 86988694	
	Termopar 8700	
Personal Calificado:		✓
Curso HPLC IQ,OQ,PQ		

Página 1 de 7	Departamento de Servicio Técnico	Sistema HPLC Merck Hitachi LaChrom - OQ	
---------------	----------------------------------	---	---

	Documento:	STM/LC/OQ1Ae
	Título:	Procedimiento Estandar de Operación
	Subtítulo:	Calificación Operacional LaChrom

Sistema No.: CL-03-FQM	Modelo: LaChrom	Fecha: 21 de octubre de 2008
Equipo: HPLC	Marca: Merck Hitachi	Responsable: Daniel Pérez

Datos del Cliente

Cliente	Laboratorio Nacional de Salud
Dirección	Km. 22.5 Carretera al Pacífico
Teléfono	6630-5837
Departamento	Fisicoquímico de Medicamentos
Responsable	Ada Cruz

Lista de Equipos Verificados

Modulo	Modelo	Número de Serie
Bomba	L-7100	1385-062
Automuestreador	L-7200	1379-019
Interfase	D-7000	1336-016
Detector UV	L-7420	1347-025
Horno para columna	L-7300	1382-011

Documentación Entregada

Reporte de Verificación Operacional	STM/LCE/OQ1Ae	✓
Bomba L-7100	STM/L7100/OQ1Ae	
Automuestreador L-7200	STM/L7200/OQ1Ae	
Detector UV L-7420	STM/L7400/OQ1Ae	
Horno para columna L-7300	STM/L7300/OQ1Ae	
Sistema Completo	STM/GLP/OQ1Ae	
Certificado de Verificación Operacional		✓
Bomba L-7100		
Automuestreador L-7200		
Detector UV L-7420		
Horno para columna L-7300		
Observaciones y Conclusiones	STM/OBS/OQ1Ae	
Copia Certificados:		✓
Instrumentos Utilizados:	Cronómetro N/S 61772738	
	Probeta clase A Lote 06.04	
	Termómetro Digital 86968694	
	Termopar 8700	
Personal Calificado:		✓
Curso HPLC IQ,OQ,PQ		

Br. Doris Pamela Díaz Solís

Autora

Licda. Julia Amparo García Bolaños

Asesora

Licda. Dora Navas

Co-asesora LNS

M.A Hada M. Alvarado Beteta

Revisora

Lic. Estuardo Serrano

Director de Escuela

Dr. Óscar Cobar

Decano