

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA**



**“PROPUESTA PARA MEJORAR EL SABOR DEL JARABE DE
ACETAMINOFEN”**

Trabajo de graduación presentado por:

**IRENE BEATRIZ AREVALO CANIZALES
CONIE MARGOTH IRAHETA ALVARENGA**

Para optar al título de:

LICENCIADA EN QUIMICA Y FARMACIA

MARZO 2002

San Salvador, El Salvador, Centroamérica



© 2001, DERECHOS RESERVADOS

Prohibida la reproducción total o parcial de este documento,
sin la autorización escrita de la Universidad de El Salvador

SISTEMA BIBLIOTECARIO, UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTORA

DRA. MARIA ISABEL RODRIGUEZ

SECRETARIA GENERAL

LICDA. LIDIA MARGARITA MUÑOZ VELA

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANA

LICDA. MARIA ISABEL RAMOS DE RODAS

SECRETARIA

LICDA. ANA ARELY CACERES MAGAÑA

ASESORES

LICDA. MERCEDES ROSSANA BRITO DE GAMEZ

LICDA. REINA ISABEL GALDAMEZ

LICDA. ROCIA RUANO SANDOVAL

JURADOS

DRA. ALBA GLORIA CAÑAS

LICDA, LILIAN CARMEN CAREÑO

LICDA. NANCY ZULEYMA GONZALEZ SOSA

Agradecimientos:

Doy gracias a Dios Todo Poderoso por haberme permitido cumplir una de mis metas y a la virgen María por ser mi guía en todos mis pasos.

A mis padres por brindarme todo su esfuerzo moral y económico durante toda mi carrera universitaria que hubiese sido imposible culminar sin su ayuda, amor y comprensión en los momentos más difíciles.

A mi esposo Otto Alexander Hernández López por apoyarme y estar a mi lado hasta el final de mi carrera.

A mis hermanos por brindarme su apoyo en cada momento de mi carrera.

A mis sobrinos para que sirva de incentivo para que cada uno de ellos culmine sus estudios.

A mis amigos y asesoras que me brindaron el apoyo y la orientación en mi carrera.

Dedicada a mis padres:

Luciano Arévalo Barreto .

María Elvira Canizalez de Arévalo.

Irene Arévalo de Hernández .

AGRADECIMIENTOS

Doy Gracias a Dios Todo Poderoso ante todo por brindarme la oportunidad de cumplir una de mis metas y a la Virgencita María por ser la guía de mis pasos .

Gracias a mi Mamá y a mi hermana Soraya por estar conmigo en todo momento apoyandome, a mi familia y a mis amigos sinceros (L, B, J, I, CR y Rma) que al culminar este camino están conmigo brindandome su cariño y apoyo.

Gracias en especial a mis asesoras Lic. Reyna Galdamez, Lic. Rossana Brito, Lic. Rocio Ruano porque nos apoyaron incondicionalmente, a los laboratorios que nos dieron su ayuda y a todos los que nos apoyaron **Gracias Sinceramente.**

DEDICADA A :

Mi Mamá Malvina Alvarenga de I raheta porque este es el resultado de su esfuerzo y apoyo.

Mi Papito Alfredo I raheta Valle porque desde el cielo siempre esta conmigo iluminandome y acompañandome en cada momento

Conie Iraheta

RESUMEN

El Acetaminofeno fue utilizado por primera vez en medicina por Von Mering en 1893. Sin embargo , desde 1949 ha tenido gran popularidad , cuando se identifico que contenía el metabolito activo principal de acetanilida y la fenacetina (analgésico).

Actualmente el jarabe de acetaminofeno es muy utilizado , por las propiedades farmacológicas que presenta, principalmente en niños de 6-12 años de edad, por lo cual, se ha tratado de mejorar, el sabor amargo que posee, el principio activo que contiene dicha fórmula farmacéutica .En el presente trabajo se expone como se llevo a cabo la selección de materias primas , para lo cual, se tomaron en cuenta los respectivos certificados de controles de calidad que proporcionaron los diferentes proveedores , así como la compatibilidad química que posee cada una de ellas con los demás componentes de la fórmula, eligiendose, de esta manera, la fórmula para la producción de un jarabe medicado.

Para la producción del jarabe con saborizante se utilizaron esencias de sabor de fresa, frambuesa y naranja de un mismo proveedor , para lo cual se elaboro un lote de 3000 ml que posteriormente se sometieron a los métodos de Purdum y triangular para poder seleccionar de manera definitiva el saborizante que nos brinde un mejor sabor agradable al paladar.

Durante 5 meses se mantuvo el producto en observación y periódicamente se realizó el control de calidad respectivo para garantizar que las propiedades del producto se mantienen. Así como también se tomaron en cuenta en todo el proceso de elaboración de las Normas de Buenas Prácticas de Manufactura y de Laboratorio exigidas para dicho producto.

INDICE

INTRODUCCIÓN

CAPITULO I : REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	1
1.0 GENERALIDADES DE JARABES.....	2
1.1 Concepto de jarabe.....	2
1.2 Características de los jarabes.....	2
1.3 Clasificación de los jarabes	3
1.4 Métodos de preparación de jarabes	4
1.5 Filtración de jarabes	5
1.6 Alteración de los jarabes	9
1.7 Almacenamiento y conservación de los jarabes	10
2.0 GENERALIDADES SOBRE SABORIZANTES	12
2.1 Concepto de saborizantes	12
2.2 Importancia de los saborizantes en los productos farmacéuticos.....	13
2.3 Clasificación de los agentes saborizantes	14
2.4 Enmascaramiento de sabores.....	17
2.5 Enmascaramiento por adición de correctivo de sabor.	25
2.6 Selección de saborizantes	25

CAPITULO II : PARTE EXPERIMENTAL	34
1.0 MUESTREO DE JARABES EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA NACIONAL.....	34
2.0 FORMULACIÓN DEL JARABE DE ACETAMINOFENO	34
2.1 Preparación del área de trabajo	342.2
Adquisición de materia prima	37
2.3 Formulación y técnica del jarabe medicado	38
2.4 Formulas de jarabe de Acetaminofeno con saborizante	52
3.0 SELECCIÓN DEL SABORIZANTE	77
4.0 ANÁLISIS DE CONTROL DE CALIDAD DEL PRODUCTO TERMINADO	79
4.1 Monografía del jarabe de Acetaminofeno	79
CAPITULO III : PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE RASURADOS	87
1.0 RESULTADOS DEL MUESTREO DE JARABES DE ACETAMINOFENO DISTRIBUIDOS POR LOS LABORATORIOS NACIONALES.....	87
2.0 PREPARACIÓN DEL ÁREA DE TRABAJO.....	87
2.1 Descontaminación del área de trabajo.....	87
3.0 FORMULACIÓN DEL ÁREA DE TRABAJO.....	88

4.0 SELECCIÓN DEL SABORIZANTE	91
4.1 Panel de degustación.....	91
4.2 Análisis sensorial	92
5.0 RESULTADOS DE CONTROL DE CALIDAD	98
CAPITULO IV : CONCLUSIONES	105
CAPITULO V : RECOMENDACIONES	108
BIBLIOGRAFÍA	111
ANEXO.	

32INTRODUCCIÓN

Uno de los grandes retos que posee la industria Farmacéutica es la corrección del sabor de los medicamentos , en especial en aquellos destinados a la población infantil y geriátrica

El Jarabe es una de las formas farmacéuticas destinadas a la población infantil , por la facilidad que esta ofrece para ser administrada y dosificada .Por las ventajas que dicha vía de administración presenta , se opto por mejorar el sabor del jarabe de acetaminofeno ya que este presenta un rechazo hacia el sabor por parte de la población estudiada , debido al sabor amargo que le confiere el Acetaminofeno que es el principio activo el cual posee las propiedades analgésicas y antipiréticas.

Los jarabes son preparados excesivamente dulces, que poseen materias primas compatibles con su vehículo para lograr una solución transparente, brillante y libre de partículas. El presente trabajo tiene por objeto la formulación y preparación de un jarabe que cumpla con las características que como forma farmacéutica deben tener, como también mejorar el sabor de este utilizando diferentes saborizantes ya que el principio activo : Acetaminofeno le proporciona un sabor desagradable, y siendo un producto muy utilizado por sus propiedades por lo que se hace necesario esta investigación. Para ello, fue necesario hacer varios ensayos de solubilidad del principio activo con diferentes vehículos. A la fórmula del sabor elegido con saborizantes de un mismo proveedor , se procedió a realizar las pruebas de control de calidad respectivas(peso por mililitro, identificación, potencia, 4-aminofenol, pH, variación de volumen, pruebas organolépticas.

CAPITULO I
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

I. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1.0 GENERALIDADES SOBRE JARABES.

1.1 CONCEPTO DE JARABE.

El jarabe es una de las formas farmacéuticas más usadas ya que enmascara el sabor desagradable de algunas drogas, conservándose por mucho tiempo, y se define como "soluciones acuosas concentradas de sacarosa de consistencia viscosa de cerca de 100 c.p.s, con una densidad de 1.32 g/ml a 15 °C" (7). Esa solubilidad es una consecuencia del alto grado de hidratación que sufre la sacarosa en solución acuosa por formación de puentes de hidrógeno con el agua, dificultando disolver otras drogas hidrosolubles directamente en los jarabes. Los líquidos que habitualmente integran el jarabe son el agua destilada, soluciones, extractos, zumos, y otros.

1.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS JARABES.

Los jarabes, por ser de una composición muy variada, a parte de su sabor dulce presentan pocos caracteres comunes, como la limpidez que deben poseer, salvo casos excepcionales, por ejemplo: en los jarabes muy cargados de principios coloreados, como los de zumo es difícil reconocer si la clarificación ha sido suficiente, siendo

necesario diluirlos en agua y observar en estas condiciones la limpidez y transparencia. El olor, color y sabor dependen de la sustancia medicinal incorporada. Los caracteres físicos son más generales: la densidad, punto de ebullición, viscosidad, son constantes físicas susceptibles de ser tomadas en cuenta en los análisis.

En cuanto a los caracteres químicos, responden a la naturaleza de los principios incorporados y lógicamente son muy variables (7).

1.3 CLASIFICACIÓN DE LOS JARABES. (7)

1.3.1 JARABE SIMPLE. Son soluciones concentradas de azúcar (aproximadamente dos tercios de su peso) en agua destilada o purificada. Son utilizados como vehículo para elaborar jarabes medicinales.

1.3.2 JARABES MEDICINALES.

Son aquellos que en su composición poseen sustancias medicinales terapéuticamente activas.

1.3.3 JARABES AROMÁTICOS.

Es el jarabe simple al cual se le ha adicionado sustancias aromatizantes; siendo su uso especialmente como vehículo de sabor.

Ejemplo: jarabe de cereza, frambuesa, fresa, naranja, etc.

1.4 MÉTODOS DE PREPARACIÓN DE JARABES.

Existen dos métodos reconocidos para la preparación de un jarabe, la elección depende de las características físicas y químicas que formen parte de la preparación (7) :

1.4.1 DISOLUCIÓN POR MEDIO DE CALOR.

Este es un método usual para preparar jarabes, cuando los componentes no son volátiles, ni se descomponen por el calor. Se lleva el agua a ebullición, se agrega el azúcar hasta disolución completa, se enfría y se agregan los demás componentes de la fórmula.

No conviene el calentamiento excesivo de jarabes (a ebullición), porque se efectúa la inversión de la sacarosa a una molécula de dextrosa y otra de levulosa en mayor o menor grado, lo que aumenta la tendencia a la fermentación. No es posible esterilizar los jarabes en el autoclave sin ignorar ningún acaramelamiento, lo cual se nota por el color amarillento o moreno.

1.4.2 DISOLUCIÓN EN FRIÓ DEL AZÚCAR.

Este es el método usual para preparar jarabes cuando el calor puede ocasionar volatilización de algunos componentes. Es el más recomendable ya que el producto resulta más estable porque se evita en gran parte la inversión de la sacarosa.

En este método se necesita de un prolongado contacto del azúcar con el agua destilada, por lo que; se considera el más lento.

Se recomienda para la preparación del jarabe, que debe añadirse la sacarosa finamente pulverizada a la solución, en un tanque con capacidad aproximadamente al doble del volumen de jarabe a preparar, permitiendo una agitación vigorosa y una rápida disolución.

Dentro de las ventajas que ofrece este método es que se evita la volatilización de las materias primas, menor gasto de energía, y proporciona una mayor estabilidad del producto. (10)

1.5 FILTRACIÓN DE LOS JARABES.

Algunas materias primas contienen partículas extrañas, por lo tanto, los jarabes no quedan limpios ni exentos de cuerpos extraños en suspensión si no se filtran.

En la producción industrial se ha utilizado en especial la filtración bajo presión: filtros prensa y filtros de discos superpuestos.

DESCRIPCIÓN DEL FILTRO PRENSA.

Es el más barato de todos los filtros de alta producción, y es por esa razón que se encuentra ampliamente difundido. Es muy utilizado para líquidos que contienen una gran cantidad de sólidos en suspensión, ya que permite una total recuperación y fácil control de los sólidos presentes.

Este filtro consta de una serie de elementos en forma de placas que están dispuestos sobre largueros y pueden apretarse entre sí, mediante una prensa a tornillo o hidráulica, es por esta razón que se le denomina con este nombre (ver anexo 1). Estas placas según las características constructivas se clasifican en (5) :

- a) De cámaras.
- b) De placa y marco.
- c) Con placa lavadora.

De cámaras.

Es el más simple de los filtros prensa. En él todas la placas son iguales y consisten en un marco resaltado en cuyo interior está colocada una placa estriada dotada de una perforación central que es a la vez la entrada del líquido turbio y de las aguas de lavado. En la parte inferior esta placa estriada posee unas aberturas de drenaje que

conducen al exterior por un canal inserto en el mismo marco. Un par de orejas sirven para sostener la placa en posición sobre los largueros. Sobre cada placa se coloca la tela filtrante que posee una abertura de acuerdo con el tamaño del orificio central. El cierre de la tela sobre los bordes de la perforación se efectúa mediante un manguito metálico o de goma. Una vez cerrado el filtro, quedan formadas unas especies de cámaras entre placas contiguas, limitadas lateralmente por la tela filtrante y la placa estriada. Al bombear el líquido turbio sobre los agujeros centrales que conectan una cámara con otra, el líquido limpio atraviesa las telas y escurre en el espacio existente entre éstas y el fondo de las estrías de las placas, saliendo al exterior a través de los canales de drenaje. Los sólidos suspendidos quedan en el interior de la cámara donde conforman lentamente la torta de filtración hasta su completo llenado. La descarga de la torta se efectúa por la apertura del filtro y caída de la misma sobre una bandeja inferior (5) .

De Placa y marco.

Poseen una mayor capacidad que los filtros de cámara. Estos están formados de placa , de construcción similar a la indicada para los filtros de cámara, excepto por el canal central que es reemplazado por otro colocado en el marco o reborde exterior , y de un marco sin placa estriada , y cuyo canal de alimentación, está conectado con el interior del mismo.

El líquido turbio es bombeado por el canal y penetra sólo en los marcos, por lo que las placas actúan únicamente como elemento de drenaje. Su mayor capacidad se debe a que la torta formada tiene todo el espesor del marco.

Con placa lavadora.

Esta formado por placas comunes, marcos y placas lavadoras colocadas alternamente. Durante el proceso de filtración, el líquido turbio es conducido por el canal de alimentación penetrando únicamente en los marcos. De está forma quedan retenidos los sólidos mientras que el líquido limpio atraviesa las telas escurriendo a lo largo de las placas, tanto comunes como lavadoras , hasta el drenaje . Para el lavado de la torta se cierra la conexión al exterior del drenaje de las placas lavadoras y de esta forma se obliga al agua del lavado a atravesar toda la torta en sentido transversal para escurrir por las placas comunes.

Las placas en los tipos de filtro prensa pueden ser cuadradas o redondas; siendo las primeras más económicas en lo que se refiere a su construcción y aprovechamiento de la tela filtrante, las segundas son preferidas porque presentan una mejor resistencia a las altas presiones de trabajo. El material de construcción puede ser desde prensa de madera, para líquidos neutros o ligeramente ácidos, hasta de acero inoxidable para líquidos de alta corrosividad donde es necesario evitar la contaminación de los

líquidos tal como en la industria farmacéutica, también se pueden usar materiales como el bronce cromado o aleaciones del tipo del metal monel (5) .

1.6 ALTERACIONES DE LOS JARABES.

Los jarabes bien preparados, especialmente los elaborados por el método en caliente se conservan mucho tiempo. Los jarabes muy concentrados cristalizan y los que no tienen una concentración suficiente fermentan. En este último caso, se enturbian, la superficie se cubre de hongos, se produce espuma y gases, esto hace que los envases se destapen. Una temperatura un poco elevada, en verano por ejemplo, favorece esta fermentación que puede ser de distinta naturaleza: alcohólica, láctica, butírica, etc.

La alteración más frecuente es producida en la sacarosa, la más débil proporción de ácidos orgánicos o minerales, determinan su inversión, que es acelerada por la luz y por su baja densidad. Esto es inevitable para la mayoría de los jarabes siendo rápida para los jarabes ácidos. La hidrólisis " espontanea " de la sacarosa se da por la invasión de esporas, hongos que se desarrollan y se reproducen en la solución de sacarosa (*Aspergillus niger*) . Los principios medicinales que son las bases de los jarabes no permiten, con frecuencia, ese desarrollo. Si el jarabe tiene la densidad debida (1.32 g/ml a 15°C) , resiste muy bien la alteración criptogámica .



© 2001, DERECHOS RESERVADOS

Prohibida la reproducción total o parcial de este documento,
sin la autorización escrita de la Universidad de El Salvador

SISTEMA BIBLIOTECARIO, UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

La importancia de la inversión de la sacarosa se debe a que la glucosa formada puede cristalizar y proporcionar un aspecto indeseable al preparado haciendo disminuir la presión osmótica, facilitando así el desarrollo de microorganismos.

Otro de los factores que puede modificar las características de los jarabes es la luz, dependiendo de la naturaleza del principio activo, puede generar cambios de color o influir en la velocidad de degradación de los principios activos que contienen, por lo que se recomienda que se envasen en frascos color ámbar. (7).

1.7 ALMACENAMIENTO Y CONSERVACIÓN DE JARABES

Aquellos jarabes que contienen una adecuada concentración de azúcar soportan, en muchos casos las alteraciones de la naturaleza. Esta resistencia es debido a la elevada presión osmótica que impide la posibilidad de que los hongos y otros microorganismos puedan sobrevivir.

Si el preparado debe conservarse por periodos largos es preciso elaborarlo en condiciones optimas que aseguren su estabilidad y eviten su deterioro o alteración. Ante todo el área de producción debe mantenerse dentro de normas estrictas de higiene y evitando contaminantes. Para ello deben de proveerse de presión positiva y el aire que penetra debe filtrarse. Las unidades de producción pueden conservarse por el método de Apert en donde botellas secas se llenan con el jarabe antes calentado

y se tapan con tapones esterilizados. Una vez frío el envase se agita suavemente para incorporar las gotas adheridas a la base del tapón por efecto de la evaporación. Si no se hace así con el tiempo caen y en el lugar de su caída disminuyen la presión osmótica dando las condiciones para el desarrollo de gérmenes y el deterioro del producto. Este procedimiento desde luego no es aplicable en todos los casos más aún si la fórmula contiene sustancias termolábiles. Otro recurso que se usa es guardar las unidades acostadas y provistas de tapón encerado.

Cuando se preparan jarabes a nivel industrial es una necesidad de carácter económico el adicionar un agente conservador que evite el crecimiento de microorganismos y asegure su conservación. Los agentes conservadores de uso más frecuente en jarabes es la mezcla de parahidroxibenzoatos de metilo y propilo (metil y propil parabén), que a pesar de no transmitir ningún sabor al preparado y su acción es independientemente del pH de los jarabes; estos pueden presentar incompatibilidades con los principios activos de la formulación y en muchos casos reacciones alérgicas en personas con hipersensibilidad a dichos compuestos aún en cantidades propuestas para su uso. Entre otras sustancias que conservan los jarabes encontramos la sacarosa, glicerina, alcohol y propilenglicol que tienen la ventaja que además son usados como correctivos, vehículos o cosolventes. (9)

Al utilizar el alcohol, glicerina, propilenglicol y sacarosa en menor proporción (< 85 %), en la elaboración de jarabes, es necesario hacer cálculos de la cantidad de conservador a emplear ya que estos no se deben calcular para el volumen total de jarabe sino solo para el agua libre. Entendiéndose por agua libre el volumen de agua que no logra ser conservado por los componentes del jarabe simple (1g de sacarosa preserva 0.53 ml de agua, el alcohol el 18%, el propilenglicol el 18% y la glicerina que preserva dos veces su volumen) (9).

2.0 GENERALIDADES SOBRE SABORIZANTES : AROMATIZANTES Y EDULCORANTES.

2.1 CONCEPTO DE SABORIZANTES.

Los saborizantes, agentes sapígenos o sabores son sustancias que estimulan los llamados sentidos químicos : el gusto, color y olor, los que se combinan para producir un infinito número de variaciones en la apreciación de una sustancia.

Las papilas gustativas localizadas en la superficie de la lengua contienen terminaciones nerviosas muy sensibles, las cuales reaccionan en presencia de la saliva a los estímulos que llegan a la boca al ingerir sustancias sápidas; como resultado de esta actividad físico-química se producen impulsos eléctricos que son transmitidos

por medio del séptimo, noveno y décimo par craneal a los centros cerebrales destinados a la percepción del sabor.

Algunas papilas gustativas tiene una función selectiva determinando en la lengua ciertas áreas que son sensibles a un solo tipo de sabor, formando lo que se denomina "El triángulo de la gustación " donde la percepción de los cuatro sabores básicos se localiza de la siguiente manera : el sabor dulce en la punta de la lengua, el ácido en la parte posterior , el salado en los bordes anteriores y el amargo en los bordes posteriores. (9)

2.2 IMPORTANCIA DE LOS SABORIZANTES EN LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.

Hasta relativamente hace poco no se había dado la debida importancia al sabor de los preparados farmacéuticos y, consecuentemente, poco se había hecho desde el punto de vista científico para procurar mejorarlo. En muchas ocasiones, medicamento y sabor desagradable se han considerado sinónimos, hasta el extremo de crear un tipo de sabor "medicinal" para distinguir sabores no concretos ni fácilmente identificables pero desagradables.

En términos generales, todo el mundo prefiere ingerir un preparado farmacéutico si su sabor es agradable, pero la preferencia se hace, casi necesidad, cuando el preparado debe administrarse a niños o ancianos.

Una ventaja de la adición de saborizantes a los productos farmacéuticos es que dentro de ciertos límites permite a los pacientes recordarlos o identificarlos (7) .

2.3 CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES SABORIZANTES.

Como es difícil clasificar los saborizantes desde el punto de vista de su estructura ya que son sustancias de constitución química muy diversa, se han dividido de acuerdo a su origen en dos grandes grupos :

2.3.1.SABORIZANTES NATURALES. (9)

A. Vainillina .

Es un saborizantes que ha menudo se emplea asociado a la cocoa especialmente para productos pediátricos, vitamínicos y algunas emulsiones de aceite mineral. Se encuentra en 1.80 a 2.20 % en estado natural en la vainillina. Como agente saborizante se prefiere a la vainillina sintética debido a que la constancia de su composición facilita la dosificación ; se emplea en proporciones que varían entre 0.11 y 0.31 % .

B. Extracto de limón.

En el enmascaramiento de productos farmacéuticos se emplea de 0.1 al 4.0 % de saborizante, cantidades que varían de acuerdo a la naturaleza del producto.

C. Extracto de naranja.

Este es un agente saborizante muy empleado en preparaciones pediátricas. Comercialmente se conoce con el nombre de extracto de naranjas a una solución alcohólica de aceite esencial de naranjas dulces; según la farmacopea este aceite esencial debe estar constituido por el aceite volátil obtenido por la expresión de las cáscaras frescas de naranja.

Para aromatizar productos farmacéuticos se emplea el extracto, el cual no debe contener menos del 5% en volumen de aceite esencial de naranjas, también se puede emplear el aceite desterpenado por su mayor solubilidad, mayor poder saborizante y constancia de su aroma. Se emplea en las mismas proporciones que el extracto de limón.

D. Extracto de Menta

Este y la esencia natural de menta se obtiene de varias plantas del género mentha, principalmente de la variedad Menta Piperita. Estas esencias deben contener no

menos del 50% en peso de mentol; para aromatizar productos farmacéuticos se emplean soluciones alcohólicas al 3% V/V del aceite esencial descrito.

E. Extracto de Anís.

Este se prepara por disolución del aceite esencial del anís en alcohol al 3% V/V. Su mayor empleo está en la industria de los licores ya que para productos farmacéuticos se prefiere el anetol, producto sintético que presenta la ventaja que la constancia de su composición facilita su dosificación. Se emplea también para productos pediátricos elixires y pastas dentífricas.

2.3.2.SABORIZANTES ARTIFICIALES.

Están constituidos en su mayor parte por ésteres de ácidos orgánicos que por lo general tienen un olor mucho más marcado que el de la fruta que imitan, careciendo de delicadeza y del aroma del producto natural.

La mayor parte de los sabores frutales que existen en el comercio son empleados por las industrias farmacéuticas debido a su bajo costo y a la constancia de su composición química, su olor y sabor hacen más fácil su dosificación.

Entre los sabores frutales más empleados para productos farmacéuticos tenemos los siguientes: las esencias de cereza y fresa que se emplean para aromatizar elixires y jarabes. Las esencias de manzana, naranja y limón que se emplean en algunos productos pediátricos, tabletas laxantes que contienen fenolftaleína, emulsiones de

aceite de hígado de bacalao y algunos elixires. Las esencias de plátano, membrillo y piña tienen pocas aplicaciones en productos farmacéuticos debido a su fuerte olor las hace incompatibles con la mayoría de los preparados.

Dentro de las sugerencias de algunos saborizantes para el enmascaramiento de algunos principios activos tenemos:

Analgésicos y antipiréticos: granadina

Principios amargos: sabores de licor, oporto, frambuesa, dulce-salado, anís y vainillina. (9)

2.4 ENMASCARAMIENTO DE SABORES.

Para enmascarar o impedir la percepción de sabores desagradables puede modificarse la forma farmacéutica , la técnica de obtención del preparado farmacéutico, la fórmula de los componentes de sabor desagradable o adicionar sustancias de sabor propio que modifiquen el de los componentes activos de la fórmula.

2.4.1 MODIFICACIONES EN LA TÉCNICA DE ADMINISTRACIÓN (11).

A. Dilución. La dilución del producto de sabor desagradable obra siempre favorablemente, ya que en muchas ocasiones el gusto desagradable depende precisamente de la intensidad del sabor. Además en numerosos casos, la dilución esta

justificada por la necesidad terapéutica. Tal es el caso de los barbitúricos que, administrados con abundante cantidad de agua, aumentan la rapidez de acción, el de las sulfamidas, que con las mismas condiciones se evitan intolerancias en el riñón.

B. Ingestión de una (s) sustancia (s) de sabor agradable . Es una práctica antigua y corriente la de eliminar un sabor desagradable ingiriendo una sustancia que lo tenga agradable. Es útil por ejemplo, después de administrar una sustancia de sabor amargo, en cuyo caso el intervalo entre la excitación y el final de la sensación es prolongado , se atenúa por ingestión de una sustancia acentuadamente dulce.

C. Uso de goteros. Este procedimiento se ha utilizado en algunas ocasiones para niños, con el fin de evitar el contacto con las papilas gustativas de la sustancia que se administra.

2.4.2. MODIFICACIÓN EN LA FORMA FARMACÉUTICA.

No hay duda que en muchos casos, la elección de una forma farmacéutica adecuada o la modificación en la técnica de obtención de la misma, consigue resultados muy buenos en la administración de medicamentos con sabor desagradable. Es de fundamental importancia la elección de disolvente en las formas farmacéuticas líquidas. Los bromuros y yoduros en vehículo alcohólico (elixires), son de sabor mucho mas agradables que jarabes. Hay que reconocer que " el mejor disolvente es el

vehículo " . Por ello no debe añadirse alcohol a las fórmulas de medicamentos hidrosolubles, ya que serían más solubles en la saliva que en el vehículo de la fórmula y la sensación gustativa se incrementaría extraordinariamente. (11)

2.4.3. MODIFICACIÓN DE LA FORMULA QUÍMICA .

Se ha demostrado en numerosos casos que una simple modificación de la fórmula química de un medicamento ha conducido a sustancias de idénticas propiedades medicamentosas y diferentes propiedades físicas y químicas. Bien es verdad que en la mayoría de casos las modificaciones se han efectuado con la finalidad de encontrar productos más activos o el de evitar contraindicaciones, o menos inconvenientes, pero también es verdad que en los últimos años principalmente, muchos de los trabajos se han orientado a mejorar las características organolépticas, principalmente el sabor y el olor. La investigación en este campo se ha conducido por distintos caminos, en los que los principales son (11) :

A. Solubilización.- Las sustancias de sabor desagradable son mucho más tolerables cuanto más solubles son en el vehículo, ya que cuanto más solubles son las partículas menor será la percepción del sabor. Se consigue variar la solubilidad de muchos productos, sin más que modificar ligeramente la fórmula, como ocurre con las sales alcaloídicas por variación del anión, o los antibióticos, utilizándolos en forma de base (11) .

B. Estabilización.- En muchos casos, el sabor desagradable se debe a la hidrólisis de la sustancia que se administra, que a veces se inicia en la boca y, por lo tanto, estimula las papilas gustativas. En tales casos, puede estabilizarse la fórmula con el fin de retrasar aquella hidrólisis. Por ejemplo convirtiendo el activo en su sal. (11)

C. Esterificación.- La saponificación de los ésteres se verifica en el intestino, única porción del tracto digestivo que tiene un pH adecuado (básico). La Esterificación de sustancias de sabor desagradable evitará su percepción al mismo tiempo que, se administra en comprimido, por ejemplo, evitara su grageado. Es el caso del colato sódico que se reemplaza por sus ésteres metílico o etílico (11).

D. Adición de correctivos del sabor.- Son aquellas sustancias capaces de estimular los órganos del gusto, como por ejemplo: los saborizantes naturales o artificiales utilizados en los diferentes preparados farmacéuticos (11).

2.5. ENMASCARAMIENTO POR ADICIÓN DE CORRECTIVO DE SABOR (11).

Al elegir el saborizante que se va a emplear para un producto farmacéutico deben tenerse en consideración varios factores; así por ejemplo, se debe determinar si solamente se desea enmascarar el sabor desagradable de alguno de los ingredientes de la fórmula o si se va a impartir un sabor predominante, si el medicamento se va a

administrar por un periodo de tiempo más o menos largo o si éste va a ser administrado en pocas dosis.

El saborizante debe ser miscible y químicamente compatible con el vehículo si se desea que el producto final sea completamente transparente, por ejemplo un sabor ácido como el de algunos jarabes frutales no pueden emplearse para algunos principios activos alcalinos.

Hay cuatro formas de encarar el problema del enmascaramiento:

1. El empleo de una sustancia de sabor agradable que tenga algo en común con el principio activo que se administra, por ejemplo la naranja con la genciana o la quinina.
2. El empleo de sustancias tales como el mentol o esencia de menta para producir ligera anestesia local.
3. El uso de vehículos coloidales como por ejemplo el mucílago de goma arábica; este método de enmascaramiento es muy efectivo aunque su mecanismo de acción es desconocido.
4. El empleo de concentraciones moderadas de cloruro de sodio con las cuales el sabor amargo producido por algunos principios activos es disminuido.

Los agentes saborizantes se emplean con cierta selectividad para enmascarar, mejorar o disimular el sabor predominante de un preparado, así por ejemplo los jarabes de

naranja, zarzaparilla y canela enmascara los medicamentos de sabor salado; los jarabes de frambuesa, de cocoa, naranja, limón, toolú y el cloruro de amonio; el sabor amargo.

2.5.1 CORRECCIÓN DEL SABOR AMARGO.

Gran parte del problema ha sido encarado cuando tratamos "saborizantes" y "exaltadores", de modo que, las recomendaciones siguientes están orientadas a completar organolépticamente el proceso iniciado en la edulcoración .

Es importante destacar que no solamente es posible enmascarar el sabor amargo con su antagónico. Por ejemplo, ha dado resultado el agregado en cantidades adecuadas de cloruro de sodio (0.006g / 100g) y de ácido cítrico (0.1- 0.2 g /100g) a la cobertura edulcorante. Se producirá así una muestra de estímulo, que al actuar simultáneamente sobre la lengua cubrirían la percepción del sabor amargo.

En la elección de aromatizantes como coadyuvantes del proceso de enmascaramiento es necesario que los mismos armonicen con el sabor amargo. Así, la esencia de naranja amarga y el extracto de cáscara amarga son empleados con éxito, el sabor

particular del caramelo y el gusto ligeramente amargo del café y del cacao, como el típico de la nuez, son adecuados para este proceso.

Para corregir los amargos tenaces resulta útil la incorporación de mentol (0.01 g a 0.02 g/100 g) al jarabe o a la mezcla de edulcorante. La vainillina, etil-vainillina, el maltol y etil-maltol, empleados en dosis bajas no sólo realzan los aromatizantes, sino que también refuerzan la acción de los edulcorantes.

Como el jarabe de cacao es uno de los vehículos más empleados en las técnicas de enmascaramiento, se estudió el efecto correctivo del jarabe de cacao U.S.P. comparativamente con jarabes de cacao adicionados con diferentes aromatizantes (ron, manteca, menta). El ensayo demostró que los jarabes de cacao aromatizados en esta forma son más efectivos que el jarabe de cacao U.S.P.

En resumen, el empleo de aromatizantes se debe comenzar con aquellos que en primera instancia armonicen con el amargo y se puede continuar con los mismos, elevando adecuadamente su dosis o con otro, que por sus propiedades, actuarían como antagónicos. Por ejemplo, naranja dulce, mandarina, limón mexicano, anís, canela y esencias artificiales de Frambuesa, grosella, cereza, etc. (7).

2.5.2 CORRECCIÓN DEL SABOR SALADO.

En primer lugar, debemos recordar que para un mismo anión el orden de salinidad es variable según el catión. Así, para los cloruros el orden decreciente es $\text{NH}_4 > \text{K} >$

Ca > Na > Li > Mg. Es decir, que podemos cambiar la salinidad reemplazando un catión por otro, siempre lógicamente, que no se modifiquen las propiedades terapéuticas .

Como en el caso del amargo, el sabor salado se corrige sobre la base de una buena edulcoración y adicionando aromatizantes adecuados , frambuesa , naranja , cereza , menta y anís .

Sobre el cloruro de amonio que tiene un gusto salado inicial y otro final desagradable , se ensayo el poder enmascarado de jarabes aromatizados artificialmente en comparación con el del jarabe simple . La conclusión fue que los jarabes con aromatizantes artificiales de frambuesa , uva y cereza resultaron eficaces para corregir el sabor salino inicial del cloruro de amonio , pero sólo significativamente mejores que el jarabe simple cuando son acidificados con ácido cítrico (0.4 g /100 ml) . En este caso , al incrementarse el poder enmascarador , actúan de manera eficaz sobre el otro sabor .

La adición de glicirricinato de amonio (0.2-0.3 %) en jarabes aromatizados artificialmente produce un incremento del poder enmascarador sobre el sabor salado .

2.5.3. CORRECCIÓN DEL SABOR ACIDO.

La corrección general para un medicamento con sabor ácido es la de usar un edulcorante, pero agregando un aromatizante que armonice con dicho sabor.

2.6. SELECCIÓN DE SABORIZANTES.

La adición de estos aditivos requiere una selección organoléptica previa de acuerdo con la acción terapéutica del medicamento, la edad de los pacientes a los que es destinado, y una serie de ensayos sensoriales preliminares sobre el producto, antes de someter las muestras correspondientes al panel de degustación, es evidente que las recomendaciones para la formación de este son aplicables, en cierta medida a un grupo de colaboradores responsables de la determinación organoléptica de medicamentos. (7)

2.6.1. PANEL DE DEGUSTACIÓN.

Es necesario contar con un grupo de personas seleccionadas para formar parte del panel de degustación, cuya capacidad para distinguir aromas y sabores sea superior al término medio general. Los candidatos para integrar un jurado pueden ser seleccionados por determinación de su umbral absoluto de percepción, es decir la mínima concentración, para la cual ellos comienzan a detectar una sensación indefinida.

Es recomendable que en la composición del jurado entren, si es posible, un número igual de hombres y mujeres, de edad comprendida entre 5 y 90 años. En cuanto al número de miembros, se sabe que es reducido, la generalidad del resultado del test es restringida; En cambio, si es suficientemente grande, la aplicación del cálculo estadístico asegura un margen mayor de seguridad. Entre 15 y 20 se encuentra el número conveniente de miembros aunque en la práctica, los paneles no tienen generalmente más de 10. Si bien, razones de fuerza mayor obligan en ciertos casos, a trabajar con menos de 5 personas, los resultados obtenidos en esta forma no permiten llegar a conclusiones con un margen satisfactorio de seguridad. (7)

El panel deberá trabajar en un lugar adecuado, equipado para asegurar una buena renovación de aire y una temperatura (20 °C) y humedad relativa (60-70%) razonablemente constantes. Dentro de lo posible, los jurados trabajarán aislados y deberán entregar las respuestas por escrito.

2.6.2 ANÁLISIS SENSORIAL.

En los problemas de acabado organoléptico de productos farmacéuticos se debe, en primer lugar, seleccionar un correctivo o un mejorador y luego efectuar los controles de fabricación correspondientes. Para la primera etapa (poder enmascarador) se aconseja el método de Purdum, para la segunda etapa (selección del saborizante), los llamados test sensoriales: Triangular, por pares y “duo-trío” .

a) Método de Purdum.

Esta basado en la comparación entre concentraciones límites de un producto con sabor desagradable y del mismo en presencia de un correctivo.

Se efectúan dos series de diluciones, una con la droga sin correctivo y la otra con el correctivo ensayado. Se busca en cada serie la primera solución en la que se descubre un sabor diferente. La diferencia entre la cifra de concentración obtenida en la serie sin correctivo y la correspondiente a la que lo tiene se llama poder enmascarador de cada correctivo ensayado y se determina si la diferencia entre varios excipientes es significativa.

Se aplica la siguiente fórmula:

$$\frac{m_1 - m_2}{\% (S_1) + (S_2)} = A$$

(El poder enmascarador es significativo cuando da un valor mayor que 1.96) (7)

m_1 = Media del poder enmascarador del correctivo 1

S_1 = Error “ estándar” de los resultados del correctivo 1

m_2 = Media del poder enmascarador del correctivo 2

S_2 = Error “ estándar “ de los resultados del correctivo 2 (7).

b) Test Triangular:

Es el más empleado no sólo en control de calidad, sino también en investigación, por que es útil para establecer umbrales de percepción.

Además es aplicado con frecuencia para confirmar la selección de un correctivo.

Dos son los productos para analizar A testigo y B problema. El testigo está presente en los ensayos, pero no es designado como tal de modo que, para el jurado las muestras son desconocidas. Solamente sabe que de las tres que recibe, dos son idénticas y que debe elegir la muestra diferente.

Pueden ser presentadas sucesivamente en cualquier orden, aunque lo habitual es en forma conjunta. Como hay tres muestras desconocidas, la probabilidad es de $1/3$, es decir, que se puede obtener un 33.0% de resultados correctos por azar.

A

?

A

B

?

?

Presentadas juntas o sucesivamente sin un orden determinado. (7).

c) Test por Pares :

Es muy adecuado para el control de calidad en la fabricación porque la comparación permite descubrir diferencias entre dos elaboraciones o determinar los efectos de un sistema de conservación.

Como el testigo es subjetivo, el criterio para la elección se explica antes al panel y deben comprenderlo muy bien todos sus miembros. De tal modo, cada participante recibe dos muestras sucesiva o simultáneamente, debiendo elegir una de acuerdo con el objetivo del test .

Como hay dos muestras desconocidas, la probabilidad es de $\frac{1}{2}$, o sea, que se puede obtener un 50% de resultados correctos por azar.

A	B
?	?

Presentadas juntas o sucesivamente sin un orden determinado.

Dictamen : selecciona una muestra en base a una característica pre - señalada.

Testigo : subjetivo.

Número de desconocidos: 2

Probabilidad : $\frac{1}{2}$ (7).

d) Test “dúo - trío” :

Es una variante del anterior, en el sentido que una de las dos muestras es presentada primero e identificada como testigo. Luego, cada miembro del jurado recibe muestras A y B como desconocidas, presentadas sucesivamente en cualquier orden, debiendo elegir la muestra diferente.

La probabilidad como en el caso anterior es de $\frac{1}{2}$, es decir, 50% de resultados correctos por azar.

A	A	B
?	?	?

presentada primero como conocida.

Presentadas sucesivamente sin un orden

determinado.

Dictamen : 2 puntos seleccionan la muestra diferente.

Testigo : presente y designado.

Número de desconocidos: 2

Probabilidad : $\frac{1}{2}$ (7).

Los citados son los test más practicados en la industria Farmacéutica. Pueden emplearse otros como: Test de “estándar”, múltiple, de estímulo único , de pares múltiples.

No se debe olvidar que el análisis sensorial aplicado al acabado organoléptico de medicamentos se enfrenta con problemas cuya solución no depende del cambio del test practicado por otro, presuntamente más eficaz , ya que debe de tenerse en cuenta lo siguiente:

- Las conclusiones surgidas del análisis sensorial en la industria alimentaria no son aplicables en forma absoluta a la farmacéutica.
- Los resultados obtenidos a través de un jurado de personas sanas no puede ser aplicable totalmente a enfermos, cuyos receptores olfato gustativos pueden estar alterados.
- Un jurado para el análisis sensorial de productos farmacéuticos no es propiamente un panel de degustación , porque su motivación es la aceptabilidad del medicamento en ensayo, es decir, si es ingerible sin dificultad y sin síntomas posteriores de repugnancia (7) .

CAPITULO II

PARTE EXPERIMENTAL

II. PARTE EXPERIMENTAL

1.0 MUESTREO DE JARABES ELABORADOS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA NACIONAL.

Se recolectaron diferentes marcas de jarabes de acetaminofeno que se encuentran en el mercado, distribuidos por distintos laboratorios del país, con el fin de hacer un sondeo del poder enmascarador que se le imprime a la materia prima del jarabe en estudio (acetaminofeno).

2.0 FORMULACIÓN DEL JARABE DE ACETAMINOFENO

2.1 PREPARACIÓN DEL ÁREA DE TRABAJO.

El área de trabajo para la producción de los jarabes fue el Laboratorio de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, ya que cuenta con una cabina de flujo laminar la cual disminuye considerablemente cualquier riesgo de contaminación durante el proceso de elaboración del producto .

* No se fabrico en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica debido a que no se cuenta con las condiciones optimas para su elaboración.

2.1.1 RECURSOS MATERIALES EN LA PREPARACIÓN DEL ÁREA DE TRABAJO

Reactivos.

Permanganato de Potasio

Formalina

Hipoclorito de Sodio 3.5%

Alcohol Isopropilico

Medio de cultivo TSA

Materiales .

Balanza granataria

Balde plástico

Escoba y trapeador

Mascón acrílico

Cristalería

Beakers de 50 y 100ml.

Probetas de 10 y 25ml

Placas de petri

2.1.2 DESCONTAMINACIÓN DEL ÁREA DE TRABAJO.

Previo a la descontaminación se realizó una limpieza profunda en paredes, techo, suelo y mesas de trabajo; dicha limpieza se realizó con detergente, agua e hipoclorito de sodio al 3.5%. Se lavó toda la cristalería, equipo y material a utilizar para la producción de los jarabes.

Para la descontaminación se utilizó gases de Formaldehído, preparándose de la siguiente forma:

- En 2 beakers de 250ml se añadió 20gramos de Permanganato de Potasio (K_2MnO_4) en cada uno y se colocaron en diferentes puntos del área de trabajo, añadiendo a cada beakers 25 ml de formalina, dándose de esta manera la formación de los gases de formaldehído.
- El área se dejó bien cerrada por 24 horas para dar lugar a que actúen los gases y no se escapen.

2.1.3 COMPROBACIÓN DE LA DESCONTAMINACIÓN DEL ÁREA DE TRABAJO.

Antes del proceso de producción del jarabe se colocaron dos placas petris abiertas conteniendo Tripticasa Soya Agar (TSA) ubicadas en la cámara flujo laminar y mesa de trabajo durante 24 horas, para determinar el crecimiento de colonias de microorganismos contaminantes de dicha área, a través del recuento en placa. Los resultados obtenidos fueron óptimos para la preparación del jarabe. (Ver resultados página 87).

2.1.4 TRATAMIENTO PREVIO AL MATERIAL DE ENVASE.

A un lote de 50 frascos de plástico color ámbar con capacidad de 60 ml, se le realizó

un tratamiento previo al envasado que consistió en un enjuague con una solución de Hipoclorito de sodio 3.5 % v/ v.

2.2 ADQUISICIÓN DE MATERIA PRIMA.

Las materias primas utilizadas para la fabricación del jarabe medicado (formula final) fueron las siguientes:

- Acetaminofeno
- Sacarosa
- Saborizantes (naranja, fresa y frambuesa).
- Alcohol etílico (99.5 ° a 15°C)
- Glicerina
- Agua destilada

Además de éstas se utilizó propilenglicol , para ensayos de solubilidad y en ensayos del jarabe medicado.

El Acetaminofeno, sacarosa, agua destilada* y Propilenglicol fueron donados por diferentes laboratorios nacionales; la glicerina y el alcohol etílico se compraron en droguerías nacionales.

Todas las materias primas utilizadas para la fabricación del jarabe están respaldados por sus respectivos certificados de calidad del proveedor.

(Ver anexo 2)

* El agua utilizada para el lote final fue destilada el mismo día que se utilizó.

2.3 FORMULACIÓN Y TÉCNICA DE ELABORACIÓN DE JARABE MEDICADO

(sin saborizantes).

2.3.1 RECURSOS MATERIALES

Materia prima :

-Acetaminofeno

-Acido cítrico

-Cloruro de sodio

-Glicerina

-Alcohol etílico (99.5 ° a 15°C)

-Propilenglicol.

Equipo :

-Agitadores eléctricos

-Balanza granataria

-Cocina eléctrica

-Baño de maría

Cristalería :

Agitadores de vidrio

Beakers de 50, 100, 250, 500, 1000 ml.

Embudo de vidrio

Probetas de 10,25, 100, 250, 500, 1000 ml

Materiales :

Papel filtro

Tamices No 24

Soporte de metal

Pinzas de extensión y de sostén

Frascos de 60.0 ml

2.3.2 ENSAYOS DE SOLUBILIDAD

Para comprobar la solubilidad del Acetaminofeno en los diferentes solventes: agua destilada, glicerina, propilenglicol * y etanol ,se realizaron diferentes ensayos variando la temperatura (5).

Teniendo en cuenta la solubilidad encontrada en forma experimental del acetaminofeno, se plantearon diferentes fórmulas y técnicas de elaboración del jarabe.

* La solubilidad del Acetaminofeno en propilenglicol no se encontró en la bibliografía por lo que se realizó en forma experimental.

2.3.3 FORMULAS DE JARABE MEDICADO (sin Saborizantes)

El jarabe de Acetaminofeno para proporcionar una eficacia terapéutica debe contener 120 mg de Acetaminofeno por 5 ml (dosis usual para niños) .

Las formulas de jarabe medicado presentadas parten del jarabe simple presentado en la tesis " Aplicación del concepto de agua libre en la preparación de agua libre " y de la solubilidad del acetaminofeno en los diferentes solventes (glicerina, propilenglicol, Cuadro resumen de las formulas para 100.0 ml de Jarabe medicado.

Materia Prima	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
Acetaminofeno (g)	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4
Sacarosa (g)	55.0	55.0	45.0	55.0	40.0	50.0	40.0	40.0
Glicerina (ml)	10.0	10.0	15.0	-	30.0	-	30.0	30.0
Propilenglicol (ml)	5.0	10.0	15.0	12.0	-	-	-	-
Sorbitol (ml)	-	-	-	-	-	24.0	-	-
Alcohol (ml)	-	-	-	6.0	-	-	6.0	8.0
Agua c.s.p (ml)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

2.3.4 CÁLCULOS PARA ENCONTRAR LA CANTIDAD DE AGUA LIBRE EN 100.0 ML DE JARABE. (14)

Entendiendose por agua libre el volumen de agua que no logra ser conservada por los componentes del jarabe simple (sacarosa, glicerina, sorbitol y alcohol).

A) Volumen de agua preservada por Sacarosa .

Un gramo de sacarosa preserva 0.53 ml de agua destilada.

$$\begin{array}{r} 1\text{g de Sacarosa} \text{ ----- } 0.53 \text{ ml de agua} \\ 400 \text{ g de sacarosa} \text{ ----- } X \end{array}$$

$$X = 212.0 \text{ ml de agua}$$

B) Volumen aparente de Sacarosa.

La sacarosa ocupa un volumen aparente de 0.647 ml

$$\begin{array}{r} 1\text{g de Sacarosa} \text{ ----- } 0.647 \text{ ml} \\ 400 \text{ g de Sacarosa} \text{ ----- } X \end{array}$$

$$X = 258.8 \text{ ml}$$

C) Volumen de agua preservado por Alcohol

El Alcohol preserva el 18 %.

$$\begin{array}{r} 18 \text{ ml de Alcohol} \text{ ----- } 100 \text{ ml de solución} \\ 80 \text{ ml de Alcohol} \text{ ----- } X \end{array}$$

$$X = 444.44 \text{ ml}^*$$

* Solución de Alcohol y agua.

D) Volumen de agua preservado por Glicerina.

La glicerina preserva dos veces su volumen.

El doble del volumen de Glicerina presente = $2 (300) = 600 \text{ ml}$

E) Volumen de agua libre.

Agua libre = $1,000\text{ml} - (212.0 + 258.8 + 444.44 + 600 + 300^*) \text{ ml}$

= -815.25 NO HAY AGUA LIBRE

* 300 ml de Glicerina.

F) Volumen de Agua disponible.**

$$\begin{aligned} \text{Agua disponible} &= 1,000\text{ml} - (258.8 + 80 + 300) \text{ ml} \\ &= 361.2 \text{ ml} \end{aligned}$$

** Cantidad de agua que no es necesaria para disolver cualquiera de los sólidos presentes en la composición del la formula del jarabe.

2.3.4.1 CUADRO RESUMEN DE CÁLCULOS DEL AGUA LIBRE PARA 100.0 ML LAS DIFERENTES FORMULAS DE JARABE MEDICADO ENSAYADAS.

Especificación	F ₁	F ₂	F ₃	F ₄	F ₅	F ₆	F ₇	F ₈
Volumen de agua preservada por la sacarosa .USP	29.15 (ml)	29.15 (ml)	23.85 (ml)	29.15 (ml)	21.2 (ml)	26.5 (ml)	21.2 (ml)	21.2 (ml)
Volumen aparente de sacarosa .(USP) 1 g de sacarosa ocupa 0.647 ml de la solución.	35.58 (ml)	35.58 (ml)	29.12 (ml)	35.58 (ml)	25.88 (ml)	32.35 (ml)	25.88 (ml)	25.88 (ml)
Volumen de agua preservado por alcohol. Preserva el 18% de la solución.	-	-	-	33.33 (ml)	-	-	33.33 (ml)	44.44 (ml)

Volumen de agua preservada por la glicerina. Preserva dos veces su volumen.	20.00 (ml)	20.00 (ml)	30.00 (ml)	-	60.00 (ml)	-	60.00 (ml)	60.00 (ml)
Volumen de agua preservada por el propilenglicol. Preserva el 18% de la solución.	27.78 (ml)	55.6 (ml)	83.33 (ml)	66.66 (ml)	-	-	-	-
Volumen de agua libre.	12.51* (ml)	40.33* (ml)	66.33* (ml)	64.72* (ml)	-7.08* (ml)	92.18 (ml)	40.41* (ml)	51.52 (ml)
Volumen de agua disponible.	47.6 (ml)	42.6 (ml)	39.06 (ml)	44.6 (ml)	21.1 (ml)	41.83 (ml)	29.13 (ml)	34.3 (ml)

Volumen aparente del Acetaminofeno para 100.0 ml de jarabe = 1.82 ml

* No hay agua libre

2.3.5 TÉCNICAS DE ELABORACIÓN (Método en caliente)

TÉCNICA No 1.

- 1.Limpieza y sanitización del área y equipo.
- 2.Tarar un tanque de 200.0 ml a 100.0 ml (Tanque A).
3. Pulverizar , tamizar y pesar 55.0 g de sacarosa y 2.4 g de acetaminofeno.

4. Medir 10.0 ml de Glicerina, 5.0 ml de propilenglicol y 45.0 ml de agua destilada.

5. Colocar en baño de maría el tanque " A " con 45.0 ml de agua destilada (100°C) , agregar 1.2 g de acetaminofeno con agitación mecánica y disminuir la temperatura.

6. Disolver 55.0 g de sacarosa en el tanque "A" con agitación eléctrica a 700 rpm (velocidad 2) o hasta completa disolución.

7. Adicionar 10.0ml de glicerina y 10.0 ml de propilenglicol, calentar en baño de María la solución a 40°C y adicionar 1.2 g de acetaminofeno con agitación mecánica hasta completa disolución. (Tanque " B ").

8. Incorporar con agitación la solución del tanque " B " sobre el tanque "A".

9. Filtrar con papel filtro y llevar a volumen con agua destilada agitando eléctricamente a 550 rpm (velocidad 1) por 3 minutos

10. Envasar.

TÉCNICA No 2.

1. Limpieza y santificación del área y equipo.
2. Tarar un tanque de 200.0 ml a 100.0 ml (Tanque A).
3. Pulverizar , tamizar y pesar 55.0 g de sacarosa y 2.4 g de acetaminofeno.
4. Medir 10.0 ml de glicerina , 10.0 ml de propilenglicol y 40.0 ml de agua destilada.
5. Colocar en tanque " A " 40.0 ml de agua destilada, llevar a ebullición (100 ° C) y
agregar 55.0g de sacarosa y disolver con agitación eléctrica a 700 rpm (velocidad 2)
por 8 minutos o hasta completa disolución.
6. Filtrar con papel filtro en caliente el jarabe simple obtenido.
7. En un tanque " B " adicionar 10.0 ml de glicerina y 10.0 ml de propilenglicol, calentar en baño de María a 40°C y disolver 2.4 g de Acetaminofeno agitando mecánicamente hasta completa disolución.
8. Incorporar la solución del tanque " B " sobre el tanque "A".
9. Filtrar con papel filtro y llevar a volumen con agua destilada agitando eléctricamente a 550 rpm (velocidad 1) por 3 minutos
10. Envasar.

TÉCNICA No 3

1. Limpieza y sanitización del área y equipo.
2. Tarar un tanque de 200.0 ml a 100.0 ml (Tanque A).
3. Pulverizar, tamizar y pesar 45.0 g de sacarosa y 2.4 g de acetaminofeno.
4. Medir 15.0 ml de glicerina, 15.0 ml de propilenglicol y 35.0 ml de agua destilada.
5. Colocar en tanque "A" 35.0 ml de agua destilada, llevar a ebullición (100 ° C) y
agregar 45.0g de sacarosa y disolver con agitación eléctrica a 700 rpm (velocidad 2) por 8 minutos o hasta completa disolución.
6. Filtrar con papel filtro en caliente el jarabe simple obtenido.
7. En un tanque "B" adicionar 15.0 ml de glicerina y 15.0 ml de propilenglicol, calentar en baño de María a 40°C y disolver 2.4 g de Acetaminofeno agitando mecánicamente hasta completa disolución.
8. Incorporar la solución del tanque "B" sobre el tanque "A".
9. Filtrar con papel filtro y llevar a volumen con agua destilada agitando eléctricamente a 550 rpm (velocidad 1) por 3 minutos
10. Envasar.

TÉCNICA No 4

1. Limpieza y sanitización del área y equipo.
2. Tarar un tanque de 200.0 ml a 100.0 ml (Tanque A).
3. Pulverizar, tamizar y pesar 55.0 g de sacarosa y 2.4 g de acetaminofeno.
4. Medir 12.0 ml de propilenglicol, 6.0 ml de alcohol y 40.0 ml de agua destilada.
5. Colocar en tanque "A" 40.0 ml de agua destilada, llevar a ebullición (100 ° C) y agregar 55.0g de sacarosa y disolver con agitación eléctrica a 700 rpm (velocidad 2) por 8 minutos o hasta completa disolución.
6. Filtrar con papel filtro en caliente el jarabe simple obtenido.
7. En un tanque "B" adicionar 12.0 ml de propilenglicol, calentar en baño de María a 40°C y disolver 2.4 g de Acetaminofeno agitando mecánicamente hasta completa disolución.
8. Agregar en frío 6.0 ml de alcohol agitando mecánicamente hasta completa incorporación.

9. Incorporar la solución del tanque " B " sobre el tanque "A".
10. Filtrar con papel filtro y llevar a volumen con agua destilada agitando eléctricamente a 550 rpm (velocidad 1) por 3 minutos.
11. Envasar.

TÉCNICA No 5.

1. Limpieza y sanitización del área y equipo.
2. Tarar un tanque de 200.0 ml a 100.0 ml (Tanque A).
3. Pulverizar , tamizar y pesar 40.0 g de sacarosa y 2.4 g de acetaminofeno.
4. Medir 30.0 ml de glicerina y 20.0 ml de agua destilada.
5. Colocar en tanque " A" 20.0 ml de agua destilada, llevar 65 °C y agregar 40.0g de sacarosa y disolver con agitación eléctrica a 700 rpm (velocidad 2) por 8 minutos o hasta completa disolución.
6. Filtrar con papel filtro en caliente el jarabe simple obtenido.
7. En un tanque " B " adicionar 30.0 ml de glicerina, calentar en baño de María a 40°C y disolver 2.4 g de Acetaminofeno agitando mecánicamente hasta completa disolución.
8. Incorporar la solución del tanque " B " sobre el tanque "A".

9. Filtrar con papel filtro y llevar a volumen con agua destilada agitando eléctricamente a 550 rpm (velocidad 1) por 3 minutos

10. Envasar.

TÉCNICA No 6.

1. Limpieza y sanitización del área y equipo.

2. Tarar un tanque de 200.0 ml a 100.0 ml (Tanque A).

3. Pulverizar , tamizar y pesar 50.0 g de sacarosa y 2.4 g de acetaminofeno.

4. Medir 24.0 ml de sorbitol y 40ml de agua.

5. Colocar en tanque " A " 40.0 ml de agua destilada, llevar 65 °C y agregar 50.0g de

sacarosa y disolver con agitación eléctrica a 700 rpm (velocidad 2) por 8 minutos

o hasta completa disolución.

6. Filtrar con papel filtro en caliente el jarabe simple obtenido.

7. En un tanque " B " adicionar 24.0 ml de sorbitol, calentar en baño de María a 50°C y disolver 2.4 g de Acetaminofeno agitando mecánicamente hasta completa

disolución.

8. Incorporar la solución del tanque " B " sobre el tanque "A".

9. Filtrar con papel filtro y llevar a volumen con agua destilada agitando eléctricamente a 550 rpm (velocidad 1) por 3 minutos

10. Envasar.

TÉCNICA No 7.

1. Limpieza y sanitización del área y equipo.

2. Tarar un tanque de 200.0 ml a 100.0 ml (Tanque A).

3. Pulverizar , tamizar y pesar 40.0 g de sacarosa y 2.4 g de acetaminofeno.

4. Medir 30.0 ml de glicerina, 6.0 ml de alcohol y 20.0 ml de agua destilada.

5. Colocar en tanque " A" 20.0 ml de agua destilada, llevar 65 °C y agregar 40.0g de

sacarosa y disolver con agitación eléctrica a 700 rpm (velocidad 2) por 8 minutos hasta completa disolución.

6. Filtrar con papel filtro en caliente el jarabe simple obtenido.

7. En un tanque B de 50.0ml, adicionar 30.0 ml de Glicerina y 16.1 ml de agua destilada y calentar a 70°C, adicionar 2.4g de Acetaminofeno poco a poco agitando

mecánicamente hasta completa disolución, enfriar (40° C).

8. Agregar en frío 6.0 ml de alcohol agitando mecánicamente hasta completa incorporación.

9. Incorporar la solución del tanque B sobre la del tanque A.

10. Filtrar papel filtro y llevar a volumen con agua del lavado y agitar eléctricamente

a 550 revoluciones por minuto (velocidad 1), por tres minutos.

11. Envasar.

TÉCNICA No 8.

1. Limpieza y sanitización del área y equipo.

2. Tarar un tanque de 200.0 ml a 100.0 ml (Tanque A).

3. Pulverizar, tamizar y pesar 40.0 g de sacarosa y 2.4 g de acetaminofeno.

4. Medir 30.0 ml de glicerina, 8.0 ml de alcohol y 20.0 ml de agua destilada.

5. Colocar en tanque "A" 20.0 ml de agua destilada, llevar 65 °C y agregar 40.0g de

sacarosa poco a poco y disolver con agitación eléctrica a 700 rpm (velocidad 2) por 8

minutos o hasta completa disolución.

6. Filtrar con papel filtro en caliente el jarabe simple obtenido.

7. En un tanque B de 250ml, adicionar 30.0 ml de Glicerina y 16.1 ml de agua destilada y calentar a 70°C, adicionar 2.4g de Acetaminofeno poco a poco agitando

mecánicamente hasta completa disolución, enfriar (40° C).

8. Agregar en frío 8.0 ml de alcohol agitando mecánicamente hasta completa incorporación.

9. Incorporar la solución del tanque B sobre la del tanque A.

10. Filtrar papel filtro y llevar a volumen con agua del lavado y agitar eléctricamente

a 550 revoluciones por minuto (velocidad 1), por tres minutos.

11. Envasar.

2.4 FÓRMULAS DE JARABE DE ACETAMINOFENO CON SABORIZANTES.

Elaborado el jarabe medicado se procedió a agregar saborizantes sintéticos y naturales; el jarabe medicado tiene ya dos edulcorantes que son sacarosa y glicerina que le proporcionan un sabor dulce. Primero se partió de aquellos saborizantes que enmascaran el sabor amargo como: Cloruro de sodio (0.06g / 100 g) y ácido cítrico (0.1 - 0.2 g/100g) para producir una mezcla de estímulos , que al actuar simultáneamente sobre las papilas enmascaran la percepción del sabor amargo .

2. 4.1 RECURSOS MATERIALES

Materia Prima.

-Acetaminofeno

-Glicerina

-Alcohol etílico (99.5 ° a 15°C)

-Sacarosa

-Agua destilada

-Saborizantes : Cloruro de sodio, ácido cítrico, Fresa, Naranja y Frambuesa

Equipo :

-Agitadores eléctricos

-Balanza granataria

-Balanza analítica

-Cocina eléctrica

-Baño de maría

Cristalería:

-Agitadores de vidrio

-Beakers de 50, 100, 250, 500, 1000 ml.

-Embudo de vidrio

-Probetas de 10,25, 100, 250, 500, 1000 ml

Materiales :

-Papel filtro

-Tamices No 24

-Soporte de metal

-Pinzas de extensión y de sostén

Materia Prima	F8	F9	F10	F11	F12
Acetaminofeno(g)	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4
Sacarosa (g)	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0
Glicerina (ml)	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
Alcohol etílico (ml)	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
Cloruro de sodio (g)	-	-	-	-	-
Acido cítrico (g)	0.075	0.045	0.045	0.045	-
Sabor a Naranja (gts)	-	10	-	-	20
Sabor a Fresa (gts)	-	-	10	-	-
Sabor a Frambuesa (gts)	-	-	-	10	-

--	--	--	--	--	--

Materia Prima	F13	F14	F15	F16	F17
Acetaminofeno(g)	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4
Sacarosa (g)	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0
Glicerina (ml)	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
Alcohol etílico (ml)	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
Cloruro de sodio (g)	-	-	-	-	-
Acido cítrico (g)	-	-	-	-	-
Sabor a Naranja (gts)	-	-	40	-	-
Sabor a Fresa (gts)	20	-	-	40	-
Sabor a Frambuesa (gts)	-	20	-	-	40
Agua c.s.p (ml)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

2.4.2.2. TÉCNICAS DE JARABES DE ACETAMINOFENO CON SABORIZANTES

FORMULA No1

- 1.Limpieza y sanitización del área y equipo.
- 2.Tarar un tanque de 200.0 ml a 100.0 ml (Tanque A).
3. Pulverizar , tamizar y pesar 40.0 g de sacarosa, 2.4 g de acetaminofeno y 0.06 de cloruro de sodio.
4. Medir 30.0 ml de glicerina,8.0 ml de alcohol, 20.0 ml de agua destilada.

5. Colocar en tanque " A" 20.0 ml de agua destilada, llevar 65 °C y en baño maría agregar 40.0g de sacarosa poco a poco y disolver con agitación eléctrica a 700 rpm (velocidad 2) por 8 minutos o hasta completa disolución.
6. Filtrar con papel filtro en caliente el jarabe simple obtenido.
7. En un tanque B de 50.0ml, adicionar 30.0 ml de Glicerina y 16.1 ml de agua destilada y calentar a 70°C, adicionar 2.4g de Acetaminofeno poco a poco agitando mecánicamente hasta completa disolución, enfriar (40° C).
8. Agregar en frío 8.0 ml de alcohol agitando mecánicamente hasta completa incorporación
9. Incorporar la solución del tanque B sobre la del tanque A.
10. Agregar 0.06 g de cloruro de sodio en un beaker con 5.0 ml de agua caliente , con agitación mecánica por 3 minutos o hasta completa disolución (tanque C).
11. Incorporar la solución del tanque C sobre el tanque A
12. Filtrar con papel filtro y llevar a volumen con agua del lavado y agitar eléctricamente a 550 revoluciones por minuto (velocidad 1), por tres minutos.
13. Envasar.

TÉCNICA No 2

1. Limpieza y sanitización del área y equipo.
2. Tarar un tanque de 200.0 ml a 100.0 ml (Tanque A).
3. Pulverizar , tamizar y pesar 40.0 g de sacarosa, 2.4 g de acetaminofeno y 0.12 de cloruro de sodio.
4. Medir 30.0 ml de glicerina, 8.0 ml de alcohol y 20.0 ml de agua destilada.
5. Colocar en tanque " A" 20.0 ml de agua destilada, llevar 65 °C y agregar 40.0g de sacarosa poco a poco y disolver con agitación eléctrica a 700 rpm (velocidad 2) por 8 minutos o hasta completa disolución.
6. Filtrar con papel filtro en caliente el jarabe simple obtenido.
7. En un tanque B de 50.0ml, adicionar 30.0 ml de Glicerina y 16.1 ml de agua destilada y calentar a 70°C, adicionar 2.4g de Acetaminofeno poco a poco agitando mecánicamente hasta completa disolución, enfriar (40° C).
8. Agregar en frío 8.0 ml de alcohol agitando mecánicamente hasta completa incorporación

9. Incorporar la solución del tanque B sobre la del tanque A.

10. Agregar 0.12 g de cloruro de sodio en un beaker con 5.0 ml de agua caliente

, con

agitación mecánica por 3 minutos o hasta completa disolución (tanque C).

11. Incorporar la solución del tanque C sobre el tanque A 12. Filtrar con papel

filtro y llevar a volumen con agua del lavado y agitar

eléctricamente a 550 revoluciones por minuto (velocidad 1), por tres minutos.

13. Envasar.

TÉCNICA No 3

1. Limpieza y sanitización del área y equipo.

2. Tarar un tanque de 200.0 ml a 100.0 ml (Tanque A).

3. Pulverizar, tamizar y pesar 40.0 g de sacarosa, 2.4 g de acetaminofeno y

0.16 de

cloruro de sodio.

4. Medir 30.0 ml de glicerina, 8.0 ml de alcohol y 20.0 ml de agua destilada.

5. Colocar en tanque "A" 20.0 ml de agua destilada, llevar 65 °C y agregar 40.0g

de

sacarosa poco a poco y disolver con agitación eléctrica a 700 rpm (velocidad 2)

por 8

minutos o hasta completa disolución.

6. Filtrar con papel filtro en caliente el jarabe simple obtenido.

7. En un tanque B de 50.0ml, adicionar 30.0 ml de Glicerina y 16.1 ml de agua destilada y calentar a 70°C, adicionar 2.4g de Acetaminofeno poco a poco agitando

mecánicamente hasta completa disolución, enfriar (40° C).

8. Agregar en frío 8.0 ml de alcohol agitando mecánicamente hasta completa incorporación

9. Incorporar la solución del tanque B sobre la del tanque A.

10. Agregar 0.16 g de cloruro de sodio en un beaker con 5.0 ml de agua caliente , con

agitación mecánica por 3 minutos o hasta completa disolución (tanque C).

11. Incorporar la solución del tanque C sobre el tanque A 12. Filtrar con papel filtro y llevar a volumen con agua del lavado y agitar

eléctricamente a 550 revoluciones por minuto (velocidad 1), por tres minutos.

13. Envasar.

TÉCNICA No 4

1. Limpieza y sanitización del área y equipo.

2. Tarar un tanque de 200.0 ml a 100.0 ml (Tanque A).

3. Pulverizar , tamizar y pesar 40.0 g de sacarosa , 2.4 g de acetaminofeno y 0.16 de cloruro de sodio .
4. Medir 30.0 ml de glicerina,8.0 ml de alcohol, 10 gotas de sabor a naranja y 20.0 ml de agua destilada.
- 5.Colocar en tanque " A" 20.0 ml de agua destilada, llevar 65 °C y agregar 40.0g de sacarosa poco a poco y disolver con agitación eléctrica a 700 rpm (velocidad 2) por 8 minutos o hasta completa disolución.
6. Filtrar con papel filtro en caliente el jarabe simple obtenido.
- 7.En un tanque B de 50.0ml, adicionar 30.0 ml de Glicerina y 16.1 ml de agua destilada y calentar a 70°C, adicionar 2.4g de Acetaminofeno poco a poco agitando mecánicamente hasta completa disolución, enfriar (40° C).
- 8.Agregar en frío 8.0 ml de alcohol agitando mecánicamente hasta completa incorporación
- 9.Incorporar la solución del tanque B sobre la del tanque A.

10. Agregar 0.16 g de cloruro de sodio en un beaker con 5.0 ml de agua caliente , con

agitación mecánica por 3 minutos o hasta completa disolución (tanque C).

11. Incorporar la solución del tanque C sobre el tanque A y agregar 10 gotas del saborizante de naranja con agitación mecánica hasta completa incorporación .

12. Filtrar con papel filtro y llevar a volumen con agua del lavado y agitar eléctricamente a 550 revoluciones por minuto (velocidad 1), por tres minutos

13. Envasar.

TÉCNICA No 5

1. Limpieza y sanitización del área y equipo.

2. Tarar un tanque de 200.0 ml a 100.0 ml (Tanque A).

3. Pulverizar , tamizar y pesar 40.0 g de sacarosa, 0.16 de cloruro de sodio y 2.4 g de acetaminofeno.

4. Medir 30.0 ml de glicerina, 8.0 ml de alcohol, 10 gotas de sabor a fresa y 20.0 ml de agua destilada.

5. Colocar en tanque " A" 20.0 ml de agua destilada, llevar 65 °C y agregar 40.0g de

sacarosa poco a poco y disolver con agitación eléctrica a 700 rpm (velocidad 2) por 8

minutos o hasta completa disolución.

6. Filtrar con papel filtro en caliente el jarabe simple obtenido.

7. En un tanque B de 50.0ml, adicionar 30.0 ml de Glicerina y 16.1 ml de agua destilada y calentar a 70°C, adicionar 2.4g de Acetaminofeno poco a poco agitando

mecánicamente hasta completa disolución, enfriar (40° C).

8. Agregar en frío 8.0 ml de alcohol agitando mecánicamente hasta completa incorporación

9. Incorporar la solución del tanque B sobre la del tanque A.

10. Agregar 0.16 g de cloruro de sodio en un beaker con 5.0 ml de agua caliente, con

agitación mecánica por 3 minutos o hasta completa disolución (tanque C).

11. Incorporar la solución del tanque C sobre el tanque A y agregar 10 gotas del saborizante de fresa con agitación mecánica hasta completa incorporación.

12. Filtrar con papel filtro y llevar a volumen con agua del lavado y agitar eléctricamente a 550 revoluciones por minuto (velocidad 1), por tres minutos

.13. Envasar.

TÉCNICA No 6

1. Limpieza y sanitización del área y equipo.
2. Tarar un tanque de 200.0 ml a 100.0 ml (Tanque A).
3. Pulverizar , tamizar y pesar 40.0 g de sacarosa, 0.16 g de cloruro de sodio y 2.4 g de acetaminofeno.
4. Medir 30.0 ml de glicerina, 8.0 ml de alcohol, 10 gotas de saborizante de frambuesa y 20.0 ml de agua destilada.
5. Colocar en tanque " A" 20.0 ml de agua destilada, llevar 65 °C y agregar 40.0g de sacarosa poco a poco y disolver con agitación eléctrica a 700 rpm (velocidad 2) por 8 minutos o hasta completa disolución.
6. Filtrar con papel filtro en caliente el jarabe simple obtenido.
7. En un tanque B de 50.0ml, adicionar 30.0 ml de Glicerina y 16.1 ml de agua destilada y calentar a 70°C, adicionar 2.4g de Acetaminofeno poco a poco agitando mecánicamente hasta completa disolución, enfriar (40° C).

8. Agregar en frío 8.0 ml de alcohol agitando mecánicamente hasta completa incorporación

9. Incorporar la solución del tanque B sobre la del tanque A.

10. Agregar 0.16 g de cloruro de sodio en un beaker con 5.0 ml de agua caliente , con agitación mecánica por 3 minutos o hasta completa disolución (tanque C).

11. Incorporar la solución del tanque C sobre el tanque A y agregar 10 gotas del saborizante de frambuesa con agitación mecánica hasta completa incorporación .12. Filtrar con papel filtro y llevar a volumen con agua del lavado y agitar

eléctricamente a 550 revoluciones por minuto (velocidad 1), por tres minutos

.13. Envasar.

TÉCNICA No 7

1. Limpieza y sanitización del área y equipo.

2. Tarar un tanque de 200.0 ml a 100.0 ml (Tanque A).

3. Pulverizar , tamizar y pesar 40.0 g de sacarosa, 0.045g de ácido cítrico y 2.4 g de acetaminofeno.

4. Medir 30.0 ml de glicerina, 8.0 ml de alcohol y 20.0 ml de agua destilada.

5. Colocar en tanque " A" 20.0 ml de agua destilada, llevar 65 °C y agregar 40.0g de sacarosa poco a poco y disolver con agitación eléctrica a 700 rpm (velocidad 2) por 8 minutos o hasta completa disolución.
6. Filtrar con papel filtro en caliente el jarabe simple obtenido.
7. En un tanque B de 50.0ml, adicionar 30.0 ml de Glicerina y 16.1 ml de agua destilada y calentar a 70°C, adicionar 2.4g de Acetaminofeno poco a poco agitando mecánicamente hasta completa disolución, enfriar (40° C).
8. Agregar en frío 8.0 ml de alcohol agitando mecánicamente hasta completa incorporación
9. Incorporar la solución del tanque B sobre la del tanque A.
10. Agregar 0.045 g de ácido cítrico en un beaker con 5.0 ml de agua caliente , con agitación mecánica por 3 minutos o hasta completa disolución (tanque C).
11. Incorporar la solución del tanque C sobre el tanque A
12. Filtrar con papel filtro y llevar a volumen con agua del lavado y agitar eléctricamente a 550 revoluciones por minuto (velocidad 1), por tres minutos

13. Envasar.

TÉCNICA No 8

1. Limpieza y sanitización del área y equipo.

2. Tarar un tanque de 200.0 ml a 100.0 ml (Tanque A).

3. Pulverizar, tamizar y pesar 40.0 g de sacarosa, 0.075g de ácido cítrico y 2.4 g de acetaminofeno.

4. Medir 30.0 ml de glicerina, 8.0 ml de alcohol y 20.0 ml de agua destilada.

5. Colocar en tanque "A" 20.0 ml de agua destilada, llevar 65 °C y agregar 40.0g de sacarosa poco a poco y disolver con agitación eléctrica a 700 rpm (velocidad 2) por 8 minutos o hasta completa disolución.

6. Filtrar con papel filtro en caliente el jarabe simple obtenido.

7. En un tanque B de 50.0ml, adicionar 30.0 ml de Glicerina y 16.1 ml de agua destilada y calentar a 70°C, adicionar 2.4g de Acetaminofeno poco a poco agitando mecánicamente hasta completa disolución, enfriar (40° C).

8. Agregar en frío 8.0 ml de alcohol agitando mecánicamente hasta completa incorporación

9. Incorporar la solución del tanque B sobre la del tanque A.

10. Agregar 0.075 g de ácido cítrico en un beaker con 5.0 ml de agua caliente , con

agitación mecánica por 3 minutos o hasta completa disolución (tanque C).

11. Incorporar la solución del tanque C sobre el tanque A 12. Filtrar con papel filtro y llevar a volumen con agua del lavado y agitar

eléctricamente a 550 revoluciones por minuto (velocidad 1), por tres minutos

13. Envasar.

TÉCNICA No 9

1. Limpieza y sanitización del área y equipo.

2. Tarar un tanque de 200.0 ml a 100.0 ml (Tanque A).

3. Pulverizar , tamizar y pesar 40.0 g de sacarosa, 0.045g de ácido cítrico y 2.4 g de

acetaminofeno.

4. Medir 30.0 ml de glicerina, 8.0 ml de alcohol, 1.0 ml de sabor a Naranja y 20.0 ml de

agua destilada.

5. Colocar en tanque " A" 20.0 ml de agua destilada, llevar 65 °C y agregar 40.0g de sacarosa poco a poco y disolver con agitación eléctrica a 700 rpm (velocidad 2) por 8 minutos o hasta completa disolución.
6. Filtrar con papel filtro en caliente el jarabe simple obtenido.
7. En un tanque B de 50.0ml, adicionar 30.0 ml de Glicerina y 16.1 ml de agua destilada y calentar a 70°C, adicionar 2.4g de Acetaminofeno poco a poco agitando mecánicamente hasta completa disolución, enfriar (40° C).
8. Agregar en frío 8.0 ml de alcohol agitando mecánicamente hasta completa incorporación
9. Incorporar la solución del tanque B sobre la del tanque A.
10. Agregar 0.045 g de ácido cítrico en un beaker con 5.0 ml de agua caliente , con agitación mecánica por 3 minutos o hasta completa disolución (tanque C).
11. Incorporar la solución del tanque C sobre el tanque A y agregar 20 gotas del saborizante de naranja con agitación mecánica hasta completa incorporación
12. Filtrar con papel filtro y llevar a volumen con agua del lavado y agitar

eléctricamente a 550 revoluciones por minuto (velocidad 1), por tres minutos

13. Envasar.

TÉCNICA No 10

1. Limpieza y sanitización del área y equipo.

2. Tarar un tanque de 200.0 ml a 100.0 ml (Tanque A).

3. Pulverizar, tamizar y pesar 40.0 g de sacarosa, 0.045g de ácido cítrico y 2.4 g de acetaminofeno.

4. Medir 30.0 ml de glicerina, 8.0 ml de alcohol, 1.0 ml de sabor a fresa y 20.0 ml de agua destilada.

5. Colocar en tanque "A" 20.0 ml de agua destilada, llevar 65 °C y agregar 40.0g de sacarosa poco a poco y disolver con agitación eléctrica a 700 rpm (velocidad 2) por 8 minutos o hasta completa disolución.

6. Filtrar con papel filtro en caliente el jarabe simple obtenido.

7. En un tanque B de 50.0ml, adicionar 30.0 ml de Glicerina y 16.1 ml de agua

destilada y calentar a 70°C, adicionar 2.4g de Acetaminofeno poco a poco agitando

mecánicamente hasta completa disolución, enfriar (40° C).

8. Agregar en frío 8.0 ml de alcohol agitando mecánicamente hasta completa incorporación

9. Incorporar la solución del tanque B sobre la del tanque A.

10. Agregar 0.045 g de ácido cítrico en un beaker con 5.0 ml de agua caliente , con

agitación mecánica por 3 minutos o hasta completa disolución (tanque C).

11. Incorporar la solución del tanque C sobre el tanque A y agregar 20 gotas del saborizante de fresa con agitación mecánica hasta completa incorporación .

12. Filtrar con papel filtro y llevar a volumen con agua del lavado y agitar eléctricamente a 550 revoluciones por minuto (velocidad 1), por tres minutos

.13. Envasar.

TÉCNICA No 11

1. Limpieza y sanitización del área y equipo.

2. Tarar un tanque de 200.0 ml a 100.0 ml (Tanque A).

3. Pulverizar , tamizar y pesar 40.0 g de sacarosa, 0.045g de ácido cítrico y 2.4 g de

acetaminofeno.

4. Medir 30.0 ml de glicerina, 8.0 ml de alcohol, 1.0 ml de sabor a frambuesa y 20.0 ml de agua destilada.

5. Colocar en tanque " A" 20.0 ml de agua destilada, llevar 65 °C y agregar 40.0g de sacarosa poco a poco y disolver con agitación eléctrica a 700 rpm (velocidad 2) por

8 minutos o hasta completa disolución.

6. Filtrar con papel filtro en caliente el jarabe simple obtenido.

7. En un tanque B de 50.0ml, adicionar 30.0 ml de Glicerina y 16.1 ml de agua destilada y calentar a 70°C, adicionar 2.4g de Acetaminofeno poco a poco agitando

mecánicamente hasta completa disolución, enfriar (40° C).

8. Agregar en frío 8.0 ml de alcohol agitando mecánicamente hasta completa incorporación

9. Incorporar la solución del tanque B sobre la del tanque A.

10. Agregar 0.045 g de ácido cítrico en un beaker con 5.0 ml de agua caliente , con

agitación mecánica por 3 minutos o hasta completa disolución (tanque C).

11. Incorporar la solución del tanque C sobre el tanque A y agregar 20 gotas del

saborizante de frambuesa con agitación mecánica hasta completa incorporación .

12. Filtrar con papel filtro y llevar a volumen con agua del lavado y agitar eléctricamente a 550 revoluciones por minuto (velocidad 1), por tres minutos

13. Envasar.

TÉCNICA No 12

1. Limpieza y sanitización del área y equipo.

2. Tarar un tanque de 200.0 ml a 100.0 ml (Tanque A).

3. Pulverizar , tamizar y pesar 40.0 g de sacarosa y 2.4 g de acetaminofeno.

4. Medir 30.0 ml de glicerina, 8.0 ml de alcohol, 1.0 ml de sabor a naranja y 20.0 ml de agua destilada.

5. Colocar en tanque " A" 20.0 ml de agua destilada, llevar 65 °C y agregar 40.0g de sacarosa poco a poco y disolver con agitación eléctrica a 700 rpm (velocidad 2) por 8 minutos o hasta completa disolución.

6. Filtrar con papel filtro en caliente el jarabe simple obtenido.

7. En un tanque B de 50.0ml, adicionar 30.0 ml de Glicerina y 16.1 ml de agua

destilada y calentar a 70°C, adicionar 2.4g de Acetaminofeno poco a poco
agitando

mecánicamente hasta completa disolución, enfriar (40° C).

8. Agregar en frío 8.0 ml de alcohol agitando mecánicamente hasta completa

incorporación

9. Incorporar la solución del tanque B sobre la del tanque A.

10. Agregar 1.0 ml del saborizante de naranja al tanque A con agitación mecánica

hasta completa incorporación .

11. Filtrar con papel filtro y llevar a volumen con agua del lavado y agitar

eléctricamente a 550 revoluciones por minuto (velocidad 1), por tres minutos

12. Envasar.

TÉCNICA No 13

1. Limpieza y sanitización del área y equipo.

2. Tarar un tanque de 200.0 ml a 100.0 ml (Tanque A).

3. Pulverizar , tamizar y pesar 40.0 g de sacarosa y 2.4 g de acetaminofeno.

4. Medir 30.0 ml de glicerina, 8.0 ml de alcohol, 1.0 ml de sabor a fresa y 20.0 ml de

agua destilada.

5. Colocar en tanque " A " 20.0 ml de agua destilada, llevar 65 °C y agregar 40.0g de

sacarosa poco a poco y disolver con agitación eléctrica a 700 rpm (velocidad 2) por 8

minutos o hasta completa disolución.

6. Filtrar con papel filtro en caliente el jarabe simple obtenido.

7. En un tanque B de 50.0ml, adicionar 30.0 ml de Glicerina y 16.1 ml de agua

destilada y calentar a 70°C, adicionar 2.4g de Acetaminofeno poco a poco agitando

mecánicamente hasta completa disolución, enfriar (40° C).

8. Agregar en frío 8.0 ml de alcohol agitando mecánicamente hasta completa

incorporación

9. Incorporar la solución del tanque B sobre la del tanque A.

10. Agregar 20 gotas del saborizante de fresa con agitación mecánica hasta completa incorporación .

11. Filtrar con papel filtro y llevar a volumen con agua del lavado y agitar

eléctricamente a 550 revoluciones por minuto (velocidad 1), por tres minutos.

12. Envasar.

TÉCNICA No 14

1. Limpieza y sanitización del área y equipo.

2. Tarar un tanque de 200.0 ml a 100.0 ml (Tanque A).

3. Pulverizar , tamizar y pesar 40.0 g de sacarosa y 2.4 g de acetaminofeno.
4. Medir 30.0 ml de glicerina,8.0 ml de alcohol, 1.0 ml de sabor a frambuesa y 20.0 ml de agua destilada.
- 5.Colocar en tanque " A" 20.0 ml de agua destilada, llevar 65 °C y agregar 40.0g de sacarosa poco a poco y disolver con agitación eléctrica a 700 rpm (velocidad 2) por 8 minutos o hasta completa disolución.
6. Filtrar con papel filtro en caliente el jarabe simple obtenido.
- 7.En un tanque B de 50.0ml, adicionar 30.0 ml de Glicerina y 16.1 ml de agua destilada y calentar a 70°C, adicionar 2.4g de Acetaminofeno poco a poco agitando mecánicamente hasta completa disolución, enfriar (40° C).
- 8.Agregar en fío 8.0 ml de alcohol agitando mecánica hasta completa incorporación.
- 9.Incorporar la solución del tanque B sobre la del tanque A.
- 10.Agregar 1.0 ml del saborizante de frambuesa con agitación mecánica hasta completa incorporación .
- 11.Filtrar con papel filtro y llevar a volumen con agua del lavado y agitar

eléctricamente a 550 revoluciones por minuto (velocidad 1), por tres minutos

12. Envasar.

TÉCNICA No 15

1. Limpieza y sanitización del área y equipo.

2. Tarar un tanque de 200.0 a 100.0 ml (Tanque A).

3. Pulverizar, tamizar y pesar 40.0g de Sacarosa y 2.4g de Acetaminofeno.

4. Medir 30.0 ml de Glicerina, 8.0 ml de alcohol etílico, 2.0 ml de sabor a naranja y 20.0

ml de agua destilada.

5. Colocar en baño de maría el tanque " A" con 20.0 ml de agua destilada (65°C), agregar 40.0g de sacarosa y disolver con agitación eléctrica a 700 revoluciones por minuto (velocidad 2) por ocho minutos o hasta completa disolución.

6. Filtrar con papel filtro en caliente el jarabe simple obtenido.

7. En un tanque B de 50.0 ml Adicionar los 30.0 ml de Glicerina y 16.1 ml de agua

destilada y calentar a 70°C adicionar 2.4g de Acetaminofeno poco a poco agitando mecánicamente hasta completa disolución. Enfriar (40°C).

8. Incorporar la solución del tanque B sobre la del tanque A .

9. Agregar en fío 8.0 ml de alcohol agitando mecánica hasta completa incorporación.

10. Agregar 2.0 ml de sabor a naranja y agitar mecánicamente hasta

completa incorporación .

11.Llevar a volumen con agua del lavado y agitar eléctricamente a 550 revoluciones

por minuto (velocidad 1), por tres minutos.

12.Envasar.

TÉCNICA No 16

1.Limpieza y sanitización del área y equipo.

2.Tarar un tanque de 200.0 ml a 100.0 ml (Tanque A).

3.Pulverizar, tamizar y pesar 40.0g de Sacarosa y 2.4g de Acetaminofeno.

4.Medir 30.0 ml de Glicerina, 8.0 ml de alcohol etílico, 2.0 ml de sabor a fresa y 20.0 ml de agua destilada.

5.Colocar en baño de maría el tanque" A" con 20.0 ml de agua destilada (65°C), agregar 40.0g de sacarosa y disolver con agitación eléctrica a 700 revoluciones por minuto (velocidad 2) por ocho minutos o hasta completa disolución.

6.Filtrar con papel filtro en caliente el jarabe simple obtenido.

7.En un tanque B de 50.0 ml Adicionar los 30.0 ml de Glicerina y 16.1 ml de agua destilada y calentar a 70°C adicionar 2.4g de Acetaminofeno poco a poco agitando mecánicamente hasta completa disolución. Enfriar (40°C).

8.Incorporar la solución del tanque B sobre la del tanque A .9.Agregar en frío

8.0 ml de alcohol agitando mecánicamente hasta completa incorporación

10.Agregar 2.0 ml de sabor a fresa y agitar mecánicamente hasta completa incorporación .

11. Filtrar con papel filtro y llevar a volumen con agua del lavado y agitar eléctricamente a 550 revoluciones por minuto (velocidad 1), por tres minutos.

12. Envasar.

TÉCNICA No 17

1. Limpieza y sanitización del área y equipo.

2. Tarar un tanque de 1,000 ml (Tanque A).

3. Pulverizar, tamizar y pesar 400g de Sacarosa y 24.0g de Acetaminofeno.

4. Medir 300 ml de Glicerina, 80 ml de alcohol etílico, 2.0 ml de sabor a frambuesa y 200 ml de agua destilada.

5. Colocar en baño de maría el tanque " A" con 200 ml de agua destilada (65°C), agregar 400g de sacarosa y disolver con agitación eléctrica a 700 revoluciones por minuto (velocidad 2) por ocho minutos o hasta completa disolución.

6. Filtrar con papel filtro en caliente el jarabe simple obtenido.

7. En un tanque B de 500 ml Adicionar los 300 ml de Glicerina y 161.0 ml de agua destilada y calentar a 70°C adicionar 24.0g de Acetaminofeno poco a poco agitando mecánicamente hasta completa disolución. Enfriar (40°C).

8. Incorporar la solución del tanque B sobre la del tanque A .

9. Agregar 2.0 ml de sabor a frambuesa y agitar mecánicamente hasta completa incorporación
10. Filtrar con papel filtro y llevar a volumen con agua del lavado y agitar eléctricamente a 550 revoluciones por minuto (velocidad 1), por tres minutos.

11. Envasar.

3.0 SELECCIÓN DEL SABORIZANTE

3.1 PANEL DE DEGUSTACIÓN.

Se llevó a cabo utilizando 15 sujetos de prueba hombres y mujeres (7 mujeres y 8 hombres) , ya que dicha cantidad entra en el rango satisfactorio para llegar a obtener resultados confiables (ver pag. 26), de edad comprendida entre 5 a 90 años , debido a que el jarabe está indicado principalmente para niños y ancianos .

Se aisló al jurado en un local adecuado al aire libre con una temperatura aproximada a 25°C, con una humedad relativa entre el 60 y 70% razonablemente constante, con buena ventilación e iluminación donde cada uno de los miembros del panel se sintiera cómodo y sin interferencias. Para iniciar el análisis fue necesario explicar el objetivo de éste y dar las indicaciones de como se llevaría a cabo.

3.2 ANÁLISIS SENSORIAL

3.2.1 MÉTODO DE PURDUM

Se efectuaron cuatro series de diluciones , una con el principio activo sin correctivo y las otras tres con los correctivos ensayados (fresa, naranja y frambuesa). Se determinó en cada serie la primera dilución en la que se descubre un sabor diferente. Esta prueba se realizó únicamente con 5 sujetos de prueba y las diluciones del jarabe fueron las siguientes : 120 mg/ 5ml ; 60 mg/ 5ml ; 30 mg/5ml ; 15 mg/ 5ml. Tomando en cuenta que partimos de la concentración usual de acetaminofeno para niños.

3.2.2 TEST TRIANGULAR

Para confirmar la elección del correctivo , se seleccionaron tres correctivos (fresa, frambuesa y naranja) que tenían mayor poder saborizante identificados como "A" (Naranja), " B " (Fresa), " C " (Frambuesa) y " D " (blanco, sin saborizante), se presentaron al panel y estos eligieron la muestra que según su criterio presentaba mejor sabor, utilizando para ello una encuesta.

* Ver anexo 3.

4.0 ANÁLISIS DE CONTROL DE CALIDAD DEL PRODUCTO TERMINADO.

Ya elaboradas las fórmulas del jarabe de Acetaminofeno con saborizante se selecciona un número determinado de muestras* para realizarles el correspondiente análisis de calidad según su forma farmacéutica. Tomando como referencia principalmente la Brithish Pharmacoepia de 1981, sustituyendo las pruebas que de ahí no se pueden realizar por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 4ta y 6ta Edición , además, se le realizaron otras pruebas correspondientes a la forma farmacéutica de jarabe basándose para ésto en " Control of Physical Properties in Pharmaceutical Forms " de bruno M. Colombo, 1976 .

El control de calidad se realizó en un período de aproximadamente 5 meses, contado desde que se terminó la elaboración del lote definitivo, durante este periodo se realizaron tres análisis completos de dicho lote, para comprobar que éste mantenga sus características de calidad.

* Ver distribución de muestras en anexo 4.

4.1 MONOGRAFÍA DEL JARABE DE ACETAMINOFENO

a) Tomado de la monografía de “ Elixir pediátrico de Paracetamol ” de acuerdo a la British Pharmacopeia. 1981. (BP, 1981)

CONTENIDO DE ACETAMINOFENO.

2.28 a 2.52 por ciento P/V. (Corresponde a una declaración de potencia del 95.0 al 105.0 por ciento sobre lo rotulado).

4 - AMINOFENOL.

Esta prueba se sustituyó por la que aparece en la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 6ta Edición. Ver aclaración en marcha analítica.

CONTENIDO DE ETANOL.

No se tomó de este libro porque el límite dado es para Elixir . Se sustituyó por la

prueba de Etanol de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 4ta Edición que es para solución Oral.

PESO POR MILILITRO.

Debe contener : 1.21 a 1.23g. Apéndice VG (Ver en Anexo 5).

ENSAYO

A 1.5g añadir 100 ml de agua destilada y 20 ml de Hidróxido de sodio 0.1 M, diluir a 200 ml con agua, añadir 5 ml de esta solución a 9.5 ml de Hidróxido de sodio 0.1 M, diluir a 100 ml con agua destilada, filtrar si es necesario, y medir la absorbancia de la solución resultante al máximo cercano a 257 nm. Calcule el contenido de Acetaminofeno, tomando 715 como el valor de A (1%, 1 cm) al

máximo cercano a 257 nm. Determine el peso por ml del jarabe y calcular el contenido de acetaminofeno, peso en volumen.

b) Tomado de la Monografía "Paracetamol, Solución oral", de acuerdo a la Farmacopea de Los Estados Unidos Mexicanos. 4ta Edición.

ASPECTO DE LA SOLUCIÓN.

El contenido debe ser viscoso, transparente y libre de partículas visibles.

pH

Entre 3.8 y 6.1. MGA 0701 (Ver en Anexo 6).

VARIACIÓN DE VOLUMEN. MGA 0981.

Cumple los requisitos (Ver en Anexo 7).

CONTENIDO DE ETANOL. MGA 0241 (líquidos)

Patrón interno : Pasar una parte de 5 ml de alcohol isopropílico a un matraz volumétrico de 250 ml, llevar a aforo con agua y mezclar.

Solución de referencia : Pasar una alícuota de 5 ml de etanol absoluto a un matraz volumétrico de 250 ml, llenar a aforo con agua y mezclar. Pasar una alícuota de 10 ml de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 ml, agregar 10 ml de patrón interno, llevar a aforo con agua y mezclar. Esa solución contiene 2 ul ml de etanol.

Solución de la muestra : Pasar una alícuota de 10 ml de muestra a un matraz volumétrico de 50 ml, llevar a aforo con agua y mezclar. Pasar una alícuota de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 ml, agregar 10 ml de patrón interno, llevar al aforo con agua y mezclar.

Condiciones del equipo : Columna de vidrio de 1.8 m X 4.0 mm empacadas por partículas de 100 a 120 mallas de copolímero de etil vinil benceno y divinil benceno, teniendo un área de superficie nominal de 500 a 600 m² por gramo y un promedio de diámetro de poro de 0.0075 micras; detector de ionización de flama; gas de arrastre nitrógeno a un flujo de 50 ml por minuto, con temperaturas de : columna 165°C, inyector 120°C, y detector 200°C.

Procedimiento : Inyectar el cromatógrafo, 6 volúmenes iguales (3 ul) de una solución de referencia y calcular el factor de resolución que no debe ser menor de 2, el coeficiente de variación que no debe ser mayor que 4 % y el factor de coileo para el pico de etanol que no debe ser mayor que 1.5 . Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo, por separado, 3 ul de la solución de referencia y 3 ul de la solución de la muestra. Obtener sus cromatogramas correspondientes y medir las áreas relativas respectivas. Calcular el porcentaje (V / V) de etanol en la muestra, por medio de la fórmula siguiente : $0.05 C (R_u / R_s) 100$; en donde C es la concentración en microlitros de la solución de la muestra y la solución de referencia, respectivamente, la muestra no debe contener menos de **6.5** ni más de **10.5** por ciento V / V de etanol.

Nota: Esta prueba no se realizo por la falta de equipo.

c) Tomado de la Monografía " Paracetamol, Solución Oral ", de la Farmacopea de Los Estados Unidos Mexicanos. 6ta Edición.

4 -AMINOFENOL.

Solución de referencia: pasar a un tubo de Nessler 1ml de solución al 0.012 por ciento M/V de 4-aminofenol y 1ml de solución al 0.02 por ciento M/V de amaranto S, adicionar 18ml de agua y mezclar.

Solución de la muestra: pasar una alícuota que contenga 2.5g de paracetamol a un matraz volumétrico de 100ml. Pasar una alícuota de 1ml a un tubo de Nessler, agregar 19ml de agua y mezclar.

Procedimiento: agregar a la solución de referencia al 1.0 por ciento M/V de fenol y 3ml de una mezcla de 1ml de SR de bromo con 20ml de solución 0.5M de Carbonato de sodio, preparada el día de su uso.

Cualquier color producido en la solución de la muestra no debe ser más intenso que el producido en la solución de referencia, lo que corresponde a no más del 0.5 por ciento de 4-aminofenol. (Ver marcha analítica)

d) Tomado de las pruebas para jarabes de Colombo, Bruno M. " Control of Properties in Pharmaceutical Forms ". 1976

SABOR.

Es la sensación por la cual el preparado farmacéutico en forma oral es percibido cuando se coloca sobre la lengua. El sabor está dado por los diferentes componentes de la fórmula y los aditivos o saborizantes agregados para hacerla más agradable al paladar.

Método organoléptico : consiste en la comparación del sabor de la preparación del sabor de la preparación farmacéutica con el de una muestra de referencia.

COLOR.

Es una característica visible de diferenciación impartida a algunas formas farmacéuticas, para hacer el producto más aceptable o para distinguir una preparación de otra.

Comparación visual: usar tubos de comparación para observar el color . Se llenan con el líquido y se observan de arriba hacia abajo con una fuente de luz transmitida por la superficie del tubo.

Introducir en un tubo el estándar y en el otro, la misma cantidad del líquido que será ensayado. Los dos colores deben ser comparados visualmente de arriba hacia abajo para notar si existe alguna diferencia.

OLOR.

Es una característica organoléptica impartida a algunas formas farmacéuticas para hacerlas más aceptables.

Los términos como inodoro, prácticamente inodoro, tenue olor característico o variaciones de ellos se aplican al examen después de la exposición al aire por 15 minutos, de cualquier envase recientemente abierto y transferido a un vidrio de reloj.

CAPITULO III

PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.

III. PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Los resultados obtenidos en los análisis descritos en el capítulo II se realizaron bajo el siguiente formato:

1.0 Resultados del muestreo de jarabes de acetaminofeno distribuidos por los laboratorios nacionales.

En el muestreo de jarabes del mercado se encontraron jarabes de sabor a fresa, frambuesa y naranja siendo los dos primeros los más usados en la industria

farmacéutica nacional, predominando el sabor amargo del principio activo del jarabe (acetaminofeno).

2.0 Preparación del área de trabajo.

2.1 Descontaminación del área de trabajo.

En la preparación del área de trabajo se colocaron dos placas con agar TSA dando los siguientes resultados :

PLACAS	No DE COLONIAS	MICROORGANISMO PRESENTE
Placa No 1	3 UFC	B. Subtilis
Placa No 2	3 UFC	B. Subtilis
Total de colonias	3 UFC / 8 mts ²	-

UFC = Unidades formadoras de Colonias

El área de trabajo es equivalente a 8 mts².

Comentario: La carga microbiana del área de trabajo fue de 3 UFC / 8 mts² , al realizar la tinción al Gram se identifico macroscópicamente colonias irregulares y resacas de color crema y microscópicamente bacilos Gram + que en su forma esperulada presenta la espora en un extremo del bacilo (Bacilo Subtilis).

El bacilos Subtilis es un microorganismo ambiental y no patógeno.

3.0 Formulación del jarabe de acetaminofeno.

3.1 Ensayos de solubilidad.

Solvente	Especificación	Resultado
Agua caliente	1 g de acetaminofeno en 20 ml de agua caliente	1 g de acetaminofeno en 40 ml de agua(soluble)
Agua fría	Insoluble	Insoluble
Propilenglicol caliente	-	1 g en 5 ml propilenglicol (soluble)
Glicerina fría	1 g de acetaminofeno en 40 ml glicerina fría	1 g de acetaminofeno en 40 ml glicerina (parcialmente soluble)
Glicerina caliente	1 g de acetaminofeno en 40 ml agua caliente	1 g de acetaminofeno en 40ml de glicerina (parcialmente soluble)
Sorbitol	1 g de acetaminofeno en 10 ml de sorbitol	1 g de acetaminofeno en 10 ml sorbitol (soluble)
Alcohol	1 g de acetaminofeno en 5ml de alcohol	1 g de acetaminofeno en 5ml de alcohol

Comentario :

La solubilidad del acetaminofeno en agua hirviendo según bibliografía es de 1.0 g en 20 ml de agua , pero en la práctica se comprobó que el dato teórico no fue el resultado esperado, por lo que, se experimento desde el dato teórico hasta que se solubilizo el acetaminofeno , siendo este 1g en 40 ml de agua hirviendo

3.2 Resultados de la elaboración del jarabe medicado (jarabe de acetaminofeno sin saborizante).

Formula	Resultado
Fórmula # 1	En esta formulación el acetaminofeno se disuelve fácilmente en agua hirviendo después de transcurrido un tiempo, pero al dejar en observación el jarabe durante 24 horas precipita nuevamente el acetaminofeno, debido a la poca solubilidad que este presenta en el agua.
Fórmula # 2	En la mezcla de glicerina y propilenglicol el acetaminofeno se disuelve momentáneamente, pero precipita horas más tarde.
Fórmula # 3	Este jarabe formulado tiene una buena disolución del acetaminofeno al aumentar la cantidad de glicerina y propilenglicol pero tiene el inconveniente de poseer mal sabor (debido al propilenglicol).
Fórmula # 4	En esta fórmula se logró disolver totalmente el acetaminofeno debido a que contiene propilenglicol y alcohol que son excelentes solubilizantes de este principio activo pero el sabor adquirido es desagradable al paladar acentuando el sabor amargo del principio activo.
Fórmula # 5	En la formulación de este jarabe no se disuelve totalmente el acetaminofeno, este precipita al dejarlo en observación, debido a que la cantidad de glicerina utilizada no es capaz de mantener la solubilidad del acetaminofeno, sin embargo posee buen sabor.

Fórmula # 6	La cantidad de sorbitol utilizado como solvente en esta formula, disuelve fácilmente el acetaminofeno, pero transcurridos pocos minutos se observa la formación de una solución blanca (como nata) que rompe con las características que debe poseer la formula farmacéutica.
Fórmula # 7	En esta fórmula el acetaminofeno se logra disolver con la cantidad de glicerina y alcohol empleado, teniendo el inconveniente que transcurridas 36 horas de preparado el jarabe, se observan pequeños cristales blancos de acetaminofeno.
Fórmula # 8	En la presente fórmula se obtuvo una disolución completa del acetaminofeno y brinda a la vez un sabor aceptable al jarabe elaborado .

Comentario:

Considerandose que la fórmula No 8 es la adecuada por las propiedades químicas, físicas y organolépticas buscadas para el jarabe medicado que se usará posteriormente para los diferentes ensayos con los distintos saborizantes .

4.SELECCIÓN DEL SABORIZANTE.

4.1 Panel de degustación.

En esta etapa se trabajo con un grupo de 15 personas previamente seleccionadas, representando a la población infantil y geriátrica a quien está principalmente destinado el jarabe. Las edades estan comprendidas entre 5 y

los 90 años. Además, dichos sujetos ayudaron a realizar el análisis sensorial, en el cual se selecciona el saborizante para el jarabe de Acetaminofeno.

4.2 Análisis Sensorial.

4.2.1 Método de Purdum

De las 15 personas que forman el panel de degustación, se seleccionaron 5 sujetos para poder realizar este método.

A las personas ya seleccionadas se les presentó una serie de diluciones en las que ellos tenían que descubrir un sabor diferente, basándose entre las concentraciones límites del jarabe medicado y el jarabe con saborizante; permitiendo de esta manera seleccionar estadísticamente el saborizante con mayor poder enmascarador.

Las diluciones (del principio activo) efectuadas de las muestras con saborizantes y sin saborizante que se sometieron al análisis fueron 120mg/ 5ml, 60mg / 5 ml, 30 mg / 5ml y 15 mg / 5ml.

Los resultados obtenidos en este análisis, teniendo 5 personas como jurado (las cuales constituyeron el universo), fueron los siguientes :

	sin sabor	naranja	Fresa	Frambuesa
Jurado 1	30 mg/5ml	60 mg/ 5ml	60 mg/ 5ml	30 mg/5ml
Jurado 2	15 mg/5ml	30 mg/5ml	60 mg/ 5ml	30 mg/5ml
Jurado 3	30 mg/5ml	60 mg/ 5ml	30 mg/5ml	30 mg/5ml
Jurado 4	30 mg/5ml	60 mg/ 5ml	60 mg/ 5ml	60 mg/ 5ml
Jurado 5	15 mg/5ml	60 mg/ 5ml	30 mg/5ml	30 mg/5ml

En el cuadro anterior se dan a conocer las concentraciones a las cuales cada jurado

percibe un cambio en determinado sabor, el cual proporciona los datos para poder realizar el cálculo del poder enmascarador.

Cálculo del poder enmascarador.

Se aplica la siguiente fórmula :

$$\frac{m_1 - m_2}{(S_1)^2 + (S_2)^2} = A$$

m_1 = media del poder enmascarador de correctivo 1.

S_1 = error " estándar " de los resultados con el correctivo 1.

m_2 = media del poder enmascarador de correctivo 2.

S_2 = error " estándar " de los resultados con el correctivo 2.

Error " estándar " = $\frac{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2}}{N}$

Media = $\frac{\sum X_i}{N}$

Donde N = 5 jurados (universo).

	X_i	Sin	x_i	x_i	
Jurado	Saborizante		Naranja	Fresa	x_i Frambuesa

Jurado No 1	30	60	60	30
Jurado No 2	15	30	60	30
Jurado No 3	30	60	30	30
Jurado No 4	30	60	60	60
Jurado No 5	15	60	30	30
$\sum X_i$	120	270	240	180

Media del poder del jarabe sin correctivo = $(30 + 15 + 30 + 30 + 15) / 5$

$$\bar{0} = 24 \text{ corresponde a } m_2 \text{ en todas las}$$

fórmulas

Media del poder del correctivo de naranja = $(60 + 30 + 60 + 60 + 60) / 5$

$$\bar{0} = 54$$

Media del poder del correctivo de fresa = $(60 + 60 + 30 + 60 + 30) / 5$

$$\bar{0} = 48$$

Media del poder del correctivo de frambuesa = $(30 + 30 + 30 + 60 + 30) / 5$

$$\bar{0} = 36$$

Error " estándar " del jarabe sin correctivo :

	X_i	$(X_i - \bar{0})$	$(X_i - \bar{0})^2$
Jurado 1	30	6	36
Jurado 2	15	-9	81
Jurado 3	30	6	36

Jurado 4	30	6	36
Jurado 5	15	-9	81

3 ÷ 270

0 ÷ 24

S = 270 / 5 = 7.35 **corresponde a s₂ en todas las****fórmulas**

Error " estándar " del correctivo de naranja :

	Xi	(Xi - 0)	(Xi - 0) ²
Jurado 1	60	6	36
Jurado 2	30	-24	576
Jurado 3	60	6	36
Jurado 4	60	6	36
Jurado 5	60	6	36

3 ÷ 720

0 ÷ 54

S = 720 / 5 = 12.0

Error " estándar " del correctivo de fresa :	Xi	(Xi - 0)	(Xi - 0) ²
Jurado 1	60	12	144
Jurado 2	60	12	144
Jurado 3	30	-18	324
Jurado 4	6	12	144
Jurado 5	30	- 18	324

3 ÷ 1,080

$$0 = 48 \quad S = 1,080 / 5 = 14.70$$

Error "estándar" del correctivo de frambuesa :

	Xi	Xi -0	(Xi -0) ²
Jurado 1	30	6	36
Jurado 2	30	6	36
Jurado 3	30	6	36
Jurado 4	60	24	576
Jurado 5	30	6	36

$$3 \ni 720$$

$$0 = 36 \quad S = 720 / 5 = 12.0$$

Poder Enmascarador (A) del correctivo de naranja:

$$A = \frac{m_1 - m_2}{(s_1)^2 \% (s_2)^2}$$

$$A = \frac{54 - 24}{(12)^2 \% (7.35)^2} = 2.13$$

Poder enmascarador del correctivo de fresa:

$$A = \frac{48 - 24}{(15)^2 \% (7.35)^2} = 1.37$$

Poder enmascarador del correctivo de frambuesa :

$$A = \frac{36 - 24}{(12)^2 \% (7.35)^2} = 0.85$$

El poder enmascarador es significativo cuando da un valor mayor que 1.96 (7).

Comentario:

Con los resultados obtenidos del poder enmascarador de los diferentes saborizantes , naranja (A = 2.13), fresa (A= 1.37) y frambuesa (A= 0.85), se concluye que el saborizante con mayor poder enmascarador es el sabor a naranja

4.2.2 Test triangular

En este método se trabajó con los 15 sujetos del panel de degustación, a los cuales se les hizo la encuesta (ver anexo 3), cuyos resultados nos confirmó la selección del saborizante del jarabe. Se elaboraron gráficas que permiten visualizar de una mejor manera el porcentaje obtenido en las respuestas (Ver anexo 9).

5.0 Resultados de Control de Calidad.

Los resultados obtenidos en el análisis de control de calidad del jarabe de Acetaminofeno y jarabe de acetaminofeno con sabor a naranja (seleccionado en el análisis sensorial) fueron los siguientes:

En las siguientes tablas se dan a conocer los resultados de cada análisis, con las especificaciones de los parámetros físicos y químicos del producto terminado con su referencia.

1^{er} ANÁLISIS : Inicio del periodo (Recién elaborado el jarabe).

Fecha : 27 / 10 / 99

Nombre: Jarabe de acetaminofeno (sin saborizante).

Determinación	Especificación	Resultado
Peso por mililitro	1.21-1.23 g / ml	1.21g/ml
Identificación	El espectro de absorción u.v de la muestra concuerda con el del estándar. RANGO 2.28 - 2.52 % P/V	Conforme
Contenido de Acetaminofeno	2.28 - 2.52 % p/v	2.5 g de acetaminofeno en /100 ml de jarabe.
Aspecto de la solución	Viscoso, transparente y libre de partículas.	Conforme
pH	3.8 - 6.1	5.0
Variación de volumen	Debe cumplir los requerimientos	Conforme
4- aminofenol	Menor de 0.5 %	Conforme
Sabor	Característico	Conforme
Color	Incoloro	Conforme

Olor	Característico	Conforme
------	----------------	----------

Nombre : Jarabe de Acetaminofeno con sabor a Naranja.

Determinación	Especificación	Resultado
Peso por mililitro	1.21-1.23 g / ml	1.21 g / ml
Identificación	El espectro de absorción u.v de la muestra concuerda con el del estándar. RANGO 2.28 - 2.52 % P/V	Conforme
Contenido de Acetaminofeno	2.28 - 2.52 % p/v	2.33 g de Acetaminofeno /100 ml de jarabe
Aspecto de la solución	Viscoso, transparente y libre de partículas.	Conforme
pH	3.8 - 6.1	5.2
Variación de volumen	Debe cumplir los requerimientos	61.0 ml
4- aminofenol	Menor de 0.5 %	Conforme
Sabor	Naranja	Conforme
Color	Incoloro	Conforme
Olor	Naranja	Conforme.

Comentario :

El jarabe medicado de Acetaminofeno sin sabor y el jarabe de Acetaminofeno con sabor a Naranja cumple las especificaciones dadas por la bibliografía utilizada (ver anexo 8).

2er ANÁLISIS : Mitad del periodo .**Fecha : 29 / 11 / 99**

Nombre: Jarabe de acetaminofeno (sin saborizante).

Determinación	Especificación	Resultados
Peso por mililitro	1.21-1.23 g / ml	1.21g/ml
Identificación	El espectro de absorción u.v de la muestra concuerda con el del estándar. RANGO 2.28 - 2.52 % P/V	Conforme
Contenido de Acetaminofeno	2.28 - 2.52 % p/v	2.33 g de acetaminofeno en /100 ml de jarabe.
Aspecto de la solución	Viscoso, transparente y libre de partículas.	Conforme
pH	3.8 - 6.1	5.1
Variación de volumen	Debe cumplir los requerimientos	Conforme
4- aminofenol	Menor de 0.5 %	Conforme
Sabor	Característico	Conforme
Color	Incoloro	Conforme
Olor	Característico	Conforme

Nombre : Jarabe de Acetaminofeno con sabor a Naranja.

Determinación	Especificación	Resultados
Peso por mililitro	1.21-1.23 g / ml	1.22g/ml
Identificación	El espectro de absorción u.v de la muestra concuerda con el del estándar. RANGO 2.28 - 2.52 % P/V	Conforme
Contenido de Acetaminofeno	2.28 - 2.52 % p/v	2.34 g de acetaminofeno en /100 ml de jarabe.
Aspecto de la solución	Viscoso, transparente y libre de partículas.	Conforme
pH	3.8 - 6.1	5.5
Variación de volumen	Debe cumplir los requerimientos	Conforme
4- aminofenol	Menor de 0.5 %	Conforme
Sabor	Característico	Conforme
Color	Incoloro	Conforme
Olor	Naranja	Conforme

Comentario :

Los jarabes analizados cumplen los requerimientos exigidos después de aproximadamente un mes de ser elaborados.

3er ANÁLISIS : Final del periodo .**Fecha : 24 / 01 / 00**

Nombre: Jarabe de acetaminofeno sin saborizante.

Determinación	Especificación	Resultados
Peso por mililitro	1.21-1.23 g / ml	1.23g/ml
Identificación	El espectro de absorción u.v de la muestra concuerda con el del estándar. RANGO 2.28 - 2.52 % P/V	Conforme
Contenido de Acetaminofeno	2.28 - 2.52 % p/v	2.35 g de acetaminofeno en /100 ml de jarabe.
Aspecto de la solución	Viscoso, transparente y libre de partículas.	Conforme
pH	3.8 - 6.1	5.3
Variación de volumen	Debe cumplir los requerimientos	Conforme
4- aminofenol	Menor de 0.5 %	Conforme
Sabor	Característico	Conforme
Color	Incoloro	Conforme
Olor	Característico	Conforme

Nombre : Jarabe de Acetaminofeno con sabor a Naranja.

Determinación	Especificación	Resultados
Peso por mililitro	1.21-1.23 g / ml	1.22g/ml
Identificación	El espectro de absorción u.v de la muestra concuerda con el del estándar. RANGO 2.28 - 2.52 % P/V	Conforme
Contenido de Acetaminofeno	2.28 - 2.52 % p/v	2.43 g de acetaminofeno en /100 ml de jarabe.
Aspecto de la solución	Viscoso, transparente y libre de partículas.	Conforme
pH	3.8 - 6.1	5.5
Variación de volumen	Debe cumplir los requerimientos	Conforme
4- aminofenol	Menor de 0.5 %	Conforme
Sabor	Característico	Conforme
Color	Incoloro.	Conforme
Olor	Naranja	Conforme

Comentario: Los jarabes de acetaminofeno sin y con saborizante propuestos, después de 5 meses de ser elaborados presentan las condiciones optimas para ser consumido dentro de especificaciones realizadas.

CAPITULO IV
CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. El jarabe de Acetaminofeno elaborado no necesita que se incorpore en su fórmula agentes preservantes, ya que dicha fórmula cuenta con glicerina, sacarosa y alcohol, que actúan como preservantes y solventes dentro de la fórmula propuesta.
2. El Sorbitol es un buen solvente del Acetaminofeno, sin embargo los grupos OH que presenta en su estructura química el sorbitol forman puentes de hidrogeno con el agua lo cual provoca una solubilidad parcial del acetaminofeno.
3. El jarabe medicado formulado adquiere un sabor menos amargo que el que proporciona su principio activo con otros solventes, debido a que se utilizaron como vehículos la glicerina y el jarabe simple, los cuales son potentes edulcorantes.
4. El propilenglicol es un buen solvente del acetaminofeno pero acentúa el sabor amargo de éste.
5. Para la elaboración del jarabe con saborizante se inicio con sabores antagónicos al sabor amargo del acetaminofeno utilizando acido cítrico y cloruro de sodio en diferentes proporciones pero estos no logran enmascarar

dicho sabor, aun combinados con otros saborizantes como fresa, naranja y frambuesa. Al adicionar saborizantes de fresa, naranja y frambuesa al jarabe medicado si logra enmascarar el sabor del acetaminofeno.

6. Según los resultados obtenidos del análisis sensorial en el método de Purdum y test triangular, el correctivo con mayor poder enmascarador es el saborizante de naranja sobre el de fresa y frambuesa.

5. Se concluye que los mejores solventes del acetaminofeno para la formulación del jarabe de acetaminofeno son la glicerina, el alcohol y en menor proporción, el agua fría.

6. Según los resultados obtenidos en el control de calidad del jarabe de Acetaminofeno propuesto, éste cumple con todas las especificaciones fisicoquímicas de farmacopeas consultadas, pero es necesario continuar con estudios de estabilidad antes de comercializarlo.

CAPITULO V
RECOMENDACIONES

RECOMENDACIONES

En base al trabajo realizado se recomienda:

1. La materia prima a utilizar debe contar con la certificación de análisis de calidad del proveedor o laboratorio que lo produce.
2. Que para la elaboración del jarabe, se tome con exactitud la cantidad de agua libre y la utilización de agentes preservantes.
3. La utilización del método en caliente para la elaboración del jarabe de Acetaminofeno, tomando en cuenta la inversión de la sacarosa y la solubilidad que este principio activo presenta.
4. Utilizar glicerina debido a que proporciona mejores características organolépticas al jarabe de Acetaminofeno comparado con el propilenglicol.
5. Para la elección de saborizantes se debe comenzar con aquellos que en primera instancia armonicen con el sabor a enmascarar y posteriormente continuar con los mismos elevando adecuadamente su concentración o con otros que por sus propiedades actúen como antagónicos.

6. Se recomienda continuar esta investigación con la fase de estudios de estabilidad al producto terminado para establecer la fecha de vencimiento adecuada y con un estudio microbiológico.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

- 1. BRITISH PHARMACOPEIA. Volumen II. Crown Compynght. London.England. 1993.**
- 2. COLOMBO, BRUNO M. " Control of Physical Properties in Pharmaceutical Forms".Italia: Organizzazione Editoriale Medico-Farmacéutica. 1976.**
- 3. FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS. Cuarta Edición. Mexico: 1981 .**
- 4. FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS. Sexta Edición . Mexico :1995 .**
- 5. GOODMAN GILMAN. Alfred. Las bases Farmacológicas de la terapéutica. Novena Edición; México: Editorial McGraw-Hill Interamericana, 1996..**
- 6. HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS. America Pharmaceutical Association 2215 Constirution Av. NW. Washington DC 20037. Estados Unidos de Norte America 1986.**
- 7. HELMAN, José. Farmacotecnia Teórica y Práctica. 1ra. Edición, México; Cía. Editorial Continental S.A de C.V, 1981.**
- 8. Información de medicamentos. USP DI. Tomo II. España: Ediciones Informatizadas. 1989**
- 9. PAREJA, Bertha, BANARER , Moisés. Farmacotecnia. Primera Edición. Perú: Campodónico Editores S.A, 1967.**

10. REMINGTON. " Farmacia Practica " . 17a. Edición. Editorial: Médica Panamericana. Estados Unidos de Norte America 1985.

11. SUÑE, José María. Conservadores y correctivos: Antifermentos, Correctivos del sabor y olor, Colorantes. Capitulo IX. Granada.

12 The United States. Pharmacopeica twenty third. revisión and the Mational formulary 18 Edition. Editada por: la convención de la Farmacopea, de los Estados Unidos deAmerica . 1995.

13. PEREZ SALAZAR, SALVADOR A.; POSADA S.; EDUARDO A. ; “ Estudio para la aplicación de Buenas practicas de Manufactura en el Laboratorio de Tecnología farmacéutica “. Trabajo de graduación .El Salvador : Facultad de Química y farmacia. UES 1995.

14. REYES GOMEZ, Rodrigo Antonio. " Aplicación del concepto de agua libre en la preservación de jarabe simple" . El Salvador: Facultad de Química y Farmacia, U.E.S. 1998.

ANEXOS

ANEXO 1

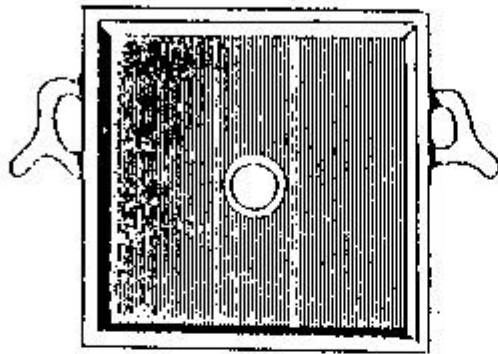
En este anexo se muestra uno de los filtros (filtro-prensa de camara) usado en la industria farmacéutica en la fabricación de jarabes, la disposición de las placas y la instalación de un filtro a hojas a presión tipo Sweetland.

ANEXO 1

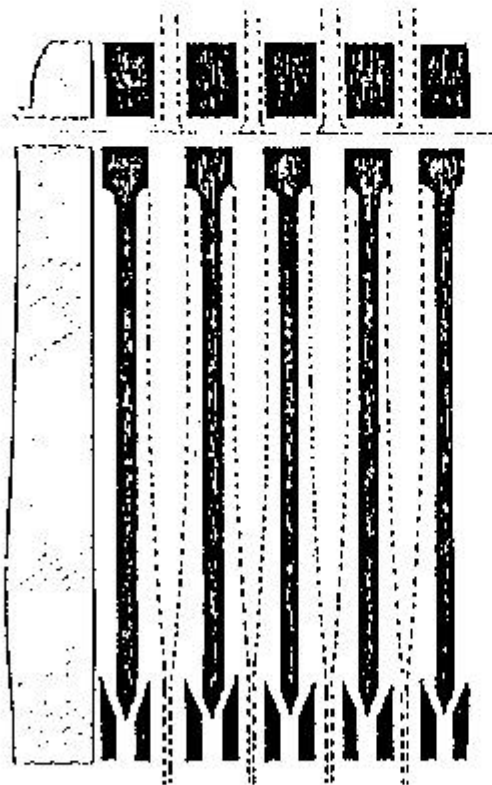
Filtro Prensa de Cámara : A placa

B disposición de las placas

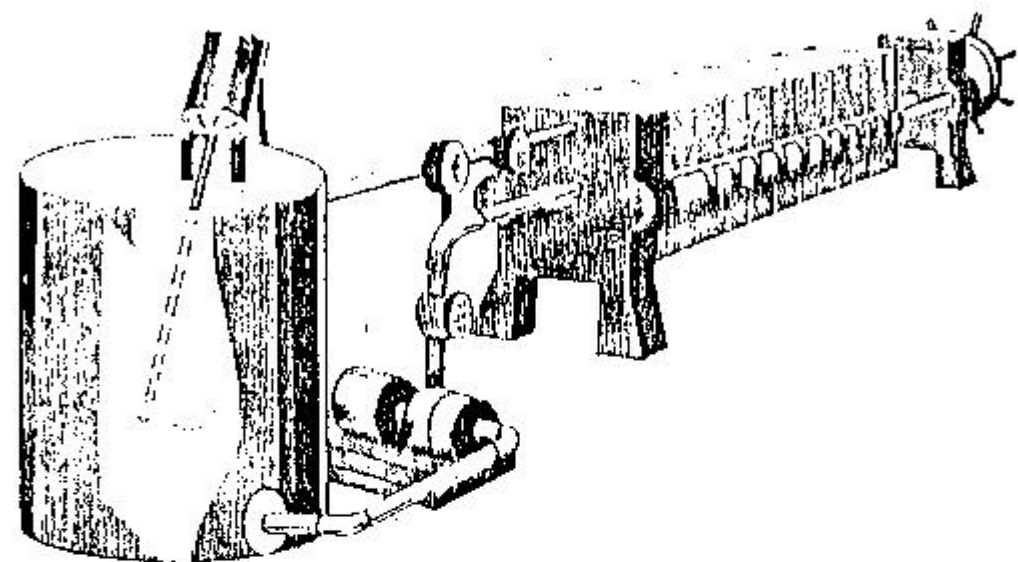
A.



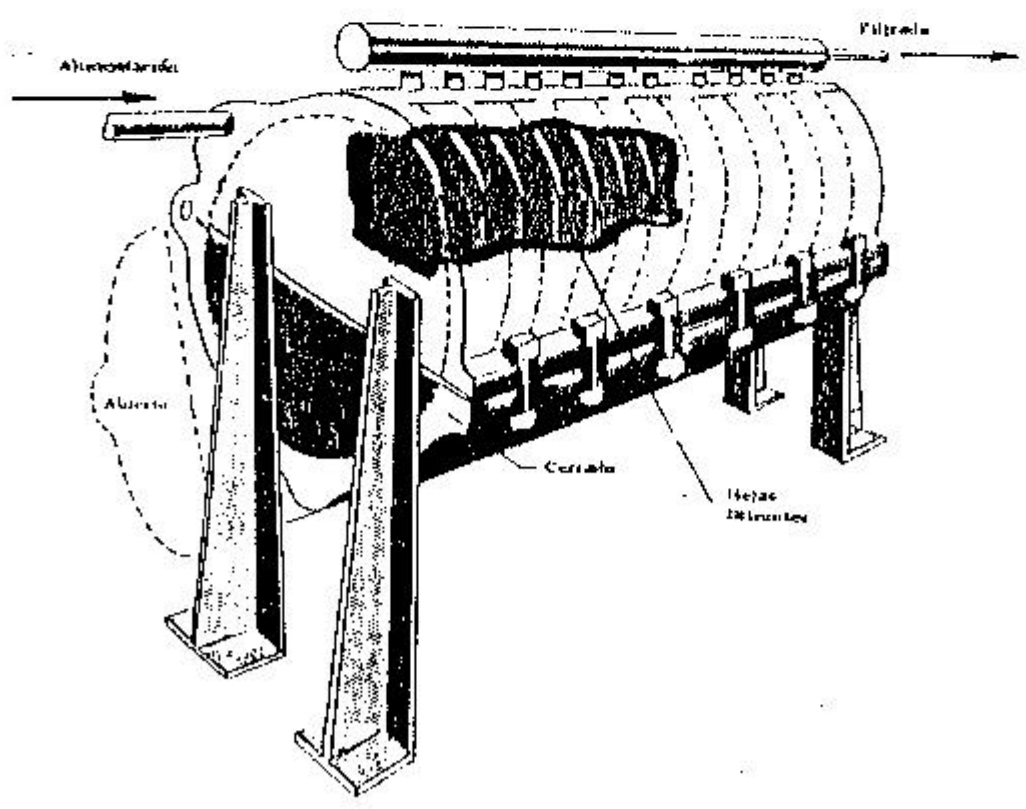
B.



Instalación de un filtro-prensa con alimentación por bomba.



Esquema de un filtro de hojas a presión tipo Sweetland.



ANEXO 2

A continuación se presentan los certificados de análisis de las materias primas de la fórmula propuesta del jarabe de Acetaminofeno, dichos certificados fueron proporcionados por los proveedores:

1. Certificado de análisis de Acetaminofeno. (2)
2. Certificado de análisis de azúcar (1).
3. Certificado de análisis de Glicerina. (1)
4. Certificado de análisis de Etanol, Ac. cítrico, Hidróxido de sodio y propilenglicol (1) .
5. Certificado del saborizante de Naranja (1)
6. Certificado del saborizante de Fresa (1)
7. Certificado del saborizante de Frambuesa (1)

Distintos saborizantes apropiados a la forma farmacéutica, de los cuales se eligió el mejor por medio de métodos adecuados (Purdum y Test Triangular).



FISCHER
CHEMICALS AG

120

Certificate of Analysis

Droguería Química Farmacéutica S.A.
Alm. Manuel de López
Resid. San Alberto Calle Los Cafetos 25
Mejicanos

ES- San Salvador / El Salvador

NAME OF PRODUCT : PARACETAMOL
MFG. DATE : MAR. 1998
EXP. DATE : MAR. 2003

BATCH No. : WX98400
QUANTITY : 3000 KGS.
REPORT DATE : APR 02, 1998

CHARACTERISTIC :	WHITE CRYSTALLINE POWDER ✓
IDENTIFICATION :	PASS
MELTING POINT :	169.0- 171.0 C
HEAVY METALS :	<0.001%
P-AMINO PHENOL :	<0.001%
LOSS ON DRYING :	0.09%
RESIDUE ON IGNITION:	0.03%
CHLORIDE :	<0.003%
SULFATE :	<0.015%
SULFIDE :	PASS
READILY CARBONIZABLE SUBSTANCES :	PASS
RELATED SUBSTANCES (P-CHLOROACETAMILIDE) :	PASS
ASSAY :	100.43% ✓
BENZENE :	NONE
CHLOROFORM :	NONE
1,4-DIOXANE :	NONE
ETHYLENE OXIDE :	NONE
METHYLENE DICHLORIDE:	NONE
TRICHLOROETHYLENE :	NONE

CONCLUSION : CONFORMS TO BP93 AND USP23.

copy of the certificate submitted by our supplier.

7.3.1998

FISCHER CHEMICALS AG

FAX: 270-4118

SERIE PRIMA: <u>celaminofen</u>	LOTE: <u>Wx 98400</u>	PROVEEDOR: <u>DROGOFIFA</u>	REFERENCIA DEL EMPUN: <u>OSP XXIII</u>
FECHA DE ENTREGA A DETA: <u>22/6/98</u>	CANTIDAD: <u>2000 Kls</u>	Nº. ENTRADA A BOLETA: <u>98.0635</u>	Nº CONTENID: <u>mp980635</u>

Documento Aprobado Por: Claudio Arevalo H. Quijada FECHA: 12/6/98
Dirección Técnica Est. de Control de Calidad

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Almacenamiento	Preservar en contenedores herméticos protegidos de la luz	Contenedor primario Bolsa plástica, 2º bolsa papel 3º tambo cartón.
Descripción	polvo blanco, enredo cristalino, posee un sabor ligeramente amargo	polvo blanco, olor rancido
Solubilidad	en H ₂ O, NaOH 1% en 2-Ph.	Cumple
Identificación	Se produce color azul violeta.	Cumple
Punto de Fusión	168 - 172°C	167 - 172°C
Agua Método I	No más de 0.5%	0.1836%
Pérdida por Evaporación	no más de 0.005% p.p.m.	0.0004722%
Ensayo	95 - 101% B.S.	100.74% B.H.

Observaciones:

Elaborado Por: Claudio Arevalo Fecha: 26/6/98

Emisión: MEPSA Autocizado Por: H. Quijada Fecha: 26/6/98

LAB. LINEZ S.A. DE C.V. Jefe de Laboratorio de C.C.

GLICERINA USP

Natural Refined Glycerine

Material		
Glycerol	2	99.60
Specific Gravity	2	1.267
Color Apht FT-Co	2	14
Residue Ignition	2	0.009
Chlorides		10 ppm
Sulphates		20 ppm
Arsenic		Negative
Heavy Metals		Negative
Acrolein, Glucose, Amines and Compounds	2	0.0030
Chlorinated Compounds	2	0.002 of Cl
Fatty Acids & Esters	2	0.3 ml of 0.5 % NaOH
Odor & Flavor		Characteristic
Humedad	2	0.02 Max.

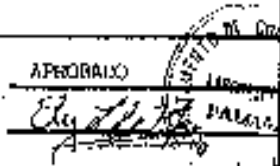
FACT. 3036
Mariscal, El Salvador

Mary Lyque
ING. MARY LYQUE
CONTROL DE CALIDAD

/ready
Marzo 11, 1999

Avenida Posini 777
 Avenida Irujo 166
 Colonia Costa Rica
 San Salvador, El Salvador
 Tel: 270-0222 con 5 líneas
 Fax: 270-1501



INFORME DE ANALISIS DE MATERIA PRIMA		
NOMBRE	<u>PROPYLENGLICOL</u>	No. CONTROL <u>825</u>
FECHA INGRESO	<u>22-01-97</u>	FECHA REANALISIS
FECHA ANALISIS	<u>22-01-97</u>	LOTE <u>800 97/122</u>
FECHA EMISION	<u>22-01-97</u>	CODIGO
METODO A USAR		<u>QSP XX</u>
DETERMINACIONES	RESULTADOS	ESPECIFICACION
DESCRIPCION	CUMPLE	Líquido claro incoloro parcialmente inodoro, viscoso
IDENTIFICACION	CUMPLE	Con sulfato sódico de potasio depende olor a frutas.
GRAVEDAD ESPECIFICA	1.036 a 26 °C	Entre 1.035 y 1.037
CLORUROS	CUMPLE	No más del 0.007 %
SULFATOS	CUMPLE	No más del 0.006 %
RANGO DE DESTILACION	CUMPLE	Entre 184 °C - 189 °C
ACTIVOS	12.12 ml	No más de 0.20 ml NaOH 0.1 N
-----	-----	-----
OBSERVACIONES	El informe corresponde a la muestra remitida	
REFERENCIAS	DECISION	APROBADO
USP XX	ANALIZO	

CERTIFICATE OF ANALYSIS

PROPYLENE GLYCOL USP

COPY

PHARMACOPEIA V. 1955
 NO-8349.001

TEST DESCRIPTION	LIMITS (1)	VALUES (2)
Acidity (as acetic acid)	20 ppm	4
* Acidity	Not more than 0.20ml of 0.1 N NaOH	Conforms
* Arsenic (As 207)	1 ppm	<1
* Residue on Ignition (Ash)	Does not exceed 3.5 mg	Conforms
* Residue on Ignition (Ash)	0.005 wt. %	<0.001
* Assay (as CO2 by wt.)	99.5 % w/w. min.	99.9
Chlorides	1 ppm	0.1
Color, APHA	10	3
* Distillation Range (760mm Hg)	185-189 C	187 - 188
* Heavy Metals (as Pb)	5 ppm	<1
Identification	Passes Test	Conforms
Iron	0.3 ppm	0.1
* Odor	Practically odorless	Conforms
* Organic Volatile Impurities	Passes Test	Conforms
* Peroxide Proportion, max.	5 ppm	<1
* Solubility 25 C with Water, Acetone, and Chloroform	Miscible in All Portions	Conforms
* Specific Gravity 20/20 C	1.0376-1.0389	1.0378
* Specific Gravity 25/25 C	1.0351-1.0364	1.0358
* Sulfate	Passes Test	Conforms
Suspended Matter	Substantially Free	Conforms
Water by Karl Fischer	0.20 % w/w	0.13

(1) Limits stated are maximum values unless noted otherwise.
 (2) Some values (*) are based on lot or periodic audit analysis and are not measured on each individual shipment.

Product: <i>Propylene Glycol</i>	Lot: <i>19-10-42</i>	Manufacturer: <i>Carbo Chemical</i>
Quantity: <i>1000 lbs</i>	Date: <i>10-15-55</i>	Tester: <i>[Signature]</i>
Grade: <i>USP</i>	Specification: <i>USP</i>	Remarks: <i>[Blank]</i>

Total
 19-10-42
 1000 lbs
 10-15-55
 [Signature]

LABORATORIOS LOPEZ, S. A. DE C. V.

DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD

No. 6539

INFORME DE ANALISIS DE MATERIA PRIMA

No. Control: 0049-9

MATERIA PRIMA: SODIO CLORURO ANHIDRO

CODIGO: A0205

No. Lote: PRD.V.IND.1984003

No. Lote Laboratorio: 99011401

Proveedor: GIBSON

Cantidad: 50 KG.

Fecha lab.: / /

Fecha venc.: 19/01/2002

Tipo y No. de Envase: 1 BOLSA DE PAPEL

Condición: BUENAS CONDIC.

Método de Análisis: [] QUÍMICA [] FÍSICA [x] MICROBIOLÓGICAS [] OTRAS

Método Analítico de Referencia: USP XXI, PAG. 746 Y 1475

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Descripción:	CRISTALES CUBICOS INCOLOROS O POLVOS CRISTALINOS BLANCOS. SABOR SALINO	CRISTALES INCOLOROS, INODOROS.
Solubilidad	LIBREMENTE SOL. EN AGUA. LIG. MAS SOL. EN AGUA HIRVIENDO. LIG. SOL. EN ALCOHOL.	SOLUBLE EN AGUA; INSOLUBLE EN ALCOHOL.
Identificación	SODIO Y CLORO PRESENTE	CUMPLE
SULFATOS	NO OBJTO. DE HCSO4 0.02% (0.015%)	CUMPLE
ENSAYO	NO: 99% Y NO: 101% P.P.	99.05%
PERDIDA POR SECADO	SECA DO A 105 C X 2 H. CIERRE NO MAS DE 0.5% DE SU PESO	0.020%
ODOR	SOLUCION CLARA	CUMPLE

ANALIZADO POR
LIC. S. GONZALEZ
FECHA ENTRADA
14/01/1999
FECHA SALIDA
19/01/1999

OBSERVACIONES
ALMACENAMIENTO DE RECIPIENTES BIEN CERRADOS.
RECIBIDO POR: *[Signature]*



DECISION
APROBADA
TERMINA RESERVA

[Signature]

Apartado Postal 709
 Avenida 14to. 146
 Colonia Centro-Paseo
 San Salvador, El Salvador
 Tel. y Fax: 0052 2258 8770
 Fax: 0052 2258 1111



INFORME DE ANALISIS DE MATERIA PRIMA

NOMBRE <u>PROPILGlicerol</u>		N.º CONTROL <u>825</u>
FECHA INGRESO <u>22-01-97</u>	FECHA ANALISIS _____	
FECHA ANALISIS <u>22-01-97</u>	LOTE <u>000 070122</u>	
FECHA ENTREGA <u>22-01-97</u>	CODIGO _____	
MÉTODO A USAR <u>USP XX</u>		
IDENTIFICACIONES	RESULTADOS	ESPECIFICACION
DESCRIPCION	CUMPLE	Aspecto: color: incoloro pero opalescente; olor: viscoso
IDENTIFICACION	CUMPLE	Con sulfato amon. de potasio despreciable olor a frías.
GRANIDAD NOMINAL	1.0005 a 26. °C	entre 1.005 y 1.007
CUMBRON	CUMPLE	No más del 0.007 %
DETRACON	CUMPLE	No más del 0.002 %
RANGO DE DESTILACION	CUMPLE	Entre 104 °C - 106 °C
ACIDON	0.12 g/l	No más de 0.20 g/l según USP II
OBSERVACIONES	El informe corresponde a la muestra recibida	
REFERENCIAS	USP XX	RECIBIDO ANALIZO AUTORIZO

Aprobado
 [Firma]
 [Firma]

SABORES COSCO DE EL SALVADOR, S. A. de C. V.

DIVISION DE COSCO INTERNATIONAL INC. CHICAGO, ILL. USA.

Comercio en Puerto de la Libertad Km 17 1/2, Depto. de la Libertad.

Teléfono F&E: 22879022 - Fax: 22879029

El Salvador, Centro América.

e-mail: coscosmex@salq.net



Empleo por un salario fijo de 1900

HOJA DE ESPECIFICACIONES

NOMBRE DEL PRODUCTO CODIGO	ESENCIA DE FRAMBUESA 52380
COLOR Y APARIENCIA	Rojo liquido: uniforme
CLARIDAD	Cristalino, libre de sedimentos
OLOR SABOR	A Frambuesa. A Frambuesa.
DENSIDAD	1.044 g/ml ± 0.05
DOSEIFICACION	5:1000
BRIX PR A 27°C	22.8 ± 0.5 7.87 ± 0.5
INGREDIENTES	Agua, Sabor Natural y Artificial de Frambuesa, Propilenglicol y Colorante Rojo FD&C #40.
MICROBIOLOGIA: A. RECUESTO DE BACTERIAS B. COLIFORMES C. MONGOS	Menos de 100 ufc/ml. Menos de 2 ufc/ml. Menos de 1 ufc/ml
ALMACENAMIENTO	Debe ser almacenado en envase cerrado en ambiente fresco y seco.
VIDA DE ANQUEL	12 meses si se mantienen las condiciones anteriores.
FDA STATUS	Todos los ingredientes de este producto estan aprobados para su uso en alimentos y bebidas por el FDA o estan listados como GRAS

ING. FRIDA DE AVALOS

LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD Y DESARROLLO.

Sabores Cosco de El Salvador
LABORATORIO

ANEXO 3

Encuesta utilizada para recolectar la información necesaria para el análisis sensorial (Test triangular) del jarabe de Acetaminofeno con distintos saborizantes.

CUESTIONARIO DE ANALISIS SENSORIAL
PROPUESTA PARA MEJORAR EL SABOR DEL JARABE DE ACETAMINOFENO
UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

Nombre: _____

Edad : _____ años Sexo : _____

Ingiere bebidas alcohólicas : si _____ no _____

Con que frecuencia : _____

Hace cuanto tiempo ingirió su ultimo alimento. _____ minutos _____ horas

Que fue lo que usted comió : _____

Cual es su sabor preferido de un jarabe (teórico) :

Fresa _____

Frambuesa _____

Naranja _____

Otros _____

Ha tomado alguna vez jarabe de Acetaminofeno: si _____ no _____

Que sabor tiene el jarabe A: _____

Observación : _____

Que sabor tiene el jarabe B : _____

Observación : _____

Que sabor tiene el jarabe C: _____

Observación : _____

Que sabor tiene el jarabe D : _____

Observación : _____

Cual de los jarabes considera que tiene mejor sabor:

A _____

B _____

C _____

D _____

Porque : _____

ANEXO 4

En el presente anexo se da a conocer la forma cuantitativa en que se distribuyó el lote final de la fórmula del jarabe de Acetaminofeno propuesta (jarabe de Acetaminofeno con sabor a Naranja).

Distribución de muestra.

Nombre del producto : Jarabe de Acetaminofeno.

Lote : 300899

Cantidad de jarabe producida : 3.0 litros / 3,000 ml.

Muestra	Jarabe sin saborizante 750 ml	Jarabe con sabor a naranja 750 ml	Jarabe con sabor a fresa 750 ml	Jarabe con sabor a Frambuesa 750 ml
Prueba				
Método de Purdum	60 ml (2 frascos)	60 ml (2 frascos)	60 ml (2 frascos)	60 ml (2 frascos)
Método triangular	120 ml (2 frascos)	120 ml (2 frascos)	120 ml (2 frascos)	120 ml (2 frascos)
Control calidad *	360 ml (6 frascos)	360 ml (6 frascos)	-	-
Muestras retención	120 ml (2 frascos)	120 ml (2 frascos)	480 ml (8 frascos)	480 ml (8 frascos)

*

En los análisis de control de calidad las muestras se distribuyeron de la forma. como se indica en el siguiente cuadro:

Distribución de las muestras para control de Calidad.

Análisis Pruebas	1° Analisis 120 ml (2 frascos) (Inicio del periodo)	2° Analisis 120 ml (2 frascos) (Mitad del periodo)	3° Analisis 120 ml (2 frascos) (Final del periodo)
Peso por mililitro	15 ml	15 ml	15 ml
Identificación y Ensayo	5 ml	5 ml	5 ml
pH	20 ml	20 ml	20 ml
Variación de volumen	60 ml (1 frasco**)	60 ml (1 frasco**)	60 ml (1 frasco**)
4-aminofenol	60 ml (1 frasco)	60 ml (1 frasco)	60 ml (1 frasco)
Propiedades organolépticas (Aspecto,sabor colo y olor del Jarabe)	20 ml	20 ml	20 ml

** El volumen de este frasco se utilizó para realizar las pruebas de Peso por mililitro, Identificación y Ensayo, pH, Variación de volumen y pruebas organolépticas.

ANEXO 5
PESO POR MILITRO

PESO POR MILILITRO. Tomado del apéndice VG de la Farmacopea Británica 1981.

Procedimiento : El peso por mililitro de un líquido es el peso en gramos de 1 ml de un líquido cuando es pesado a 20 °C, a menos que se especifique de otro modo.

El peso por mililitro es determinado por la división del peso en el aire, expresado en gramos, de la cantidad de líquido contenida en un picnómetro la cual es determinada por el peso del aire expresado en gramos, de la cantidad de agua requerida para llenar el picnómetro a esa temperatura. El peso de 1 ltr. de agua a una temperatura específica, siendo el peso del aire a una densidad de 0.0012 g por ml está estimado en la siguiente tabla:

Temperatura	Peso por litro de agua (g)
20°C	997.18
25°C	996.02
30°C	994.62

ANEXO 6

pH

pH

Apéndice MGA 0701 de la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 4 Edición.

La escala de pH es una serie de números que expresan el grado de acidez (o alcalinidad) de una solución, en comparación con la cantidad de ácido o base de algún material previamente determinado, por medio de una titulación acidométrica (o alcalométrica).

Esta prueba se basa en la determinación de la actividad de iones hidrógeno, empleando un instrumento potenciométrico, con sensibilidad para reproducir valores de pH de 0.05 unidades usando un electrodo indicador al ión hidrógeno como electrodo de vidrio y un electrodo de referencia apropiado, tal como el calomel o el de cloruro de plata - plata. El aparato debe detectar el potencial en milivolts y en unidades de pH a través del par de electrodos. El pH se define convencionalmente como el logaritmo negativo de la actividad del ión hidrógeno. Para las mediciones de pH, se utiliza ampliamente el electrodo de vidrio, porque da una respuesta inmediata a los cambios rápidos de las concentraciones de iones de hidrógeno aún en soluciones poco reguladas. Como el mecanismo de este electrodo, no implica un cambio de electrones, resulta ser el único electrodo sensible a los iones hidrógeno, al cual no perturban los agentes de oxidación o de reducción. Los valores de pH, de las soluciones o suspensiones que son sólo parcialmente acuosas y que pueden considerarse solamente como “ valores aparentes de pH ” pueden medirse con un electrodo adecuado y

normalizando adecuadamente el medidor de pH. Como los valores de pH dependen de la temperatura, las mediciones se deben efectuar a determinadas temperaturas constantes. Las soluciones empleadas para determinar el pH se deben preparar con agua exenta de dióxido de carbono.

ESCALA DE pH .

La diferencia de pH entre dos soluciones X y S a la misma temperatura, puede definirse para efectos prácticos de la siguiente manera: la fuerza

Electromotriz E_x de la celda $pt [H_2]$ solución x $[3.5 \text{ mol / l KCL }]$ electrodo de referencia, midiendo ambas celdas a la misma temperatura durante toda la operación, los electrodos de referencia y las “soluciones puente” deben ser iguales en las dos celdas.

El pH de la solución S expresado por $pH (S)$ mediante la ecuación :

$pH (X) = pH (S) + E_x - E_s / K$, siendo $K = 2.3026 RT / F$, en la cual R es la constante de gases, T es la temperatura termodinámica (en °k) y F es la constante de Faraday. Así definida la cantidad pH es un número adimensional. En la siguiente tabla se dan los valores numéricos del factor $(K) 2.3026 RT / F$ a algunas temperaturas.

TEMPERATURAS (EN ° C)	2.3026 RT / F (EN mV)
10	56.18
15	57.17
20	58.17
25	59.16
30	60.15

SOLUCIONES PATRON DE REFERENCIA CERTIFICADA: Se usarán las comercialmente preparadas y certificadas, para la calibración inicial y periódica del aparato.

pH = 7.00 / 250.00 ml

APARATO. Este aparato opera sobre el principio de equilibrio cero, proporcionando lecturas del principio digital o de aguja de deflexión directa con escala amplia. La fuente de energía puede ser corriente directa o alterna. El aparato tendrá una perilla de ajuste, manual o automática, con el objeto de igualar las condiciones de temperatura del aparato con la de las soluciones de prueba. El aparato va a medir el potencial de la solución a través de los electrodos en milivolts y en unidades de pH.

ELECTRODO DE REFERENCIA: Emplear como electrodos de referencia el de calomel o el de cloruro de plata - plata, cuyas composiciones son:

La conexión del electrodo de calomel a la solución de prueba, se hace a través de una solución de potasio y la conexión eléctrica es a través de un alambre de platino en

a) calomel $\text{Hg} \cdot \text{Hg}_2\text{Cl}_2$ (s); KCl (liq). b) Plata cloruro de plata $\text{Ag} \cdot \text{AgCl}$ (s); HCl (liq).

Contacto con el mercurio.

ELECTRODO DE VIDRIO: Se emplea como electrodo indicador. Es del tipo de membrana y su uso primordial es para la determinación de la concentración de iones de hidrógeno en soluciones acuosas. La red de silicatos de la membrana provoca un intercambio de iones en las superficies exteriores e interiores del vidrio, tomando potenciales que dependen de la solución con la que se encuentran en contacto; por lo tanto el potencial de electrodo de vidrio varía solo con el pH de la solución externa. La membrana del electrodo debe tener alta resistencia (1000 meohms a 25°C). La corriente que sale de esta celda, debe mantenerse menor de 10 : 11 amperes, para evitar errores en la medición (1 mv). Todos los electrodos de vidrio deben acondicionarse, sumergiéndolos por algún tiempo en agua o en solución reguladora diluida.

CALIBRACION . Debido a las variaciones en la naturaleza y en la operación de potenciómetros apropiados, no es práctico indicar direcciones aplicables universalmente para determinaciones potenciométricas de pH. Los principios generales

deben ser efectuados siguiendo las instrucciones previstas para cada instrumento por su fabricante. Examinar los electrodos antes de usarlos observando si presentan el puente salino, previo a su uso, si es necesario, abastecer de solución salina el puente y observar las precauciones indicadas por el fabricante para el instrumento y el electrodo. Encender el aparato y dejarlo calentar lo suficiente, siguiendo las instrucciones. Seleccionar 2 soluciones reguladoras, patrón de referencia certificado para calibración, cuya diferencia en pH no exceda de 4 unidades. Llenar el recipiente con una de las soluciones reguladoras para calibración, teniendo en cuenta la temperatura a la cual el material de prueba debe ser medido. Colocar el control de temperatura a la de la solución y ajustar el control de calibración hasta hacer que los valores de pH observados sean idénticos a los tabulados. Enjuagar los electrodos y los recipientes con varias porciones de la segunda solución reguladora, seleccionada para la calibración. Llenar los recipientes a la misma temperatura a la que el material debe ser sometido. El pH de la segunda solución reguladora debe estar dentro de ± 0.07 unidades de pH del valor tabulado.

Evitar frotar los electrodos durante las mediciones, ya que se pueden cargar electrostáticamente y provocar alteraciones en la lectura.

AJUSTE DEL APARATO. Aplicar el mismo procedimiento descrito para la calibración, pero utilizando patrones secundarios. Esto se realizará inmediatamente antes de cada determinación.

PROCEDIMIENTO. Efectuar las determinaciones a $25^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$ a menos que se indique otra cosa en la monografía correspondiente. Ajustar el aparato de acuerdo al punto anterior a continuación, lavar los electrodos y recipientes varias veces con agua destilada, dejando que los electrodos escurran el agua, y secar el recipiente con papel absorbente. Ajustar la temperatura con el control, a la que tiene la solución de prueba. Posteriormente, llenar la celda con esta solución y efectuar la determinación de pH. Repetir el procedimiento con una segunda muestra. La diferencia no debe ser mayor a 0.05

ANEXO 7
VARIACION DE VOLUMEN

VARIACIÓN DE VOLUMEN. Apéndice MGA 0981 de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 4ta edición.

Se define como el porcentaje de variación de volumen existente entre una unidad de dosificación y el volumen promedio de la muestra ensayada. En todos los casos las muestras procederán de un sólo lote y se deberán tomar al azar.

Vaciar el contenido de cada envase a probetas, dejando escurrir completamente y medir el volumen. El volumen individual no debe ser menor al especificado en la etiqueta y no mayor al indicado en la tabla siguiente:

Tabla 2.

Contenido	Mínimo	Máximo de 201 muestras	Tolerancia de 2 volúmenes
hasta 15 ml	volumen indicado en el marbete.	10%	no más del 15%
de 16 a 49 ml	volumen indicado en el marbete.	5 %	no más del 10%
de 50 a 90 ml	volumen indicado en el marbete.	3 %	no más del 6%
10 ml o más	volumen indicado en el marbete.	2%	no más del 4%

ANEXO 8

ESPECTROS DE IDENTIFICACION

A. Primer análisis: inicio del período.

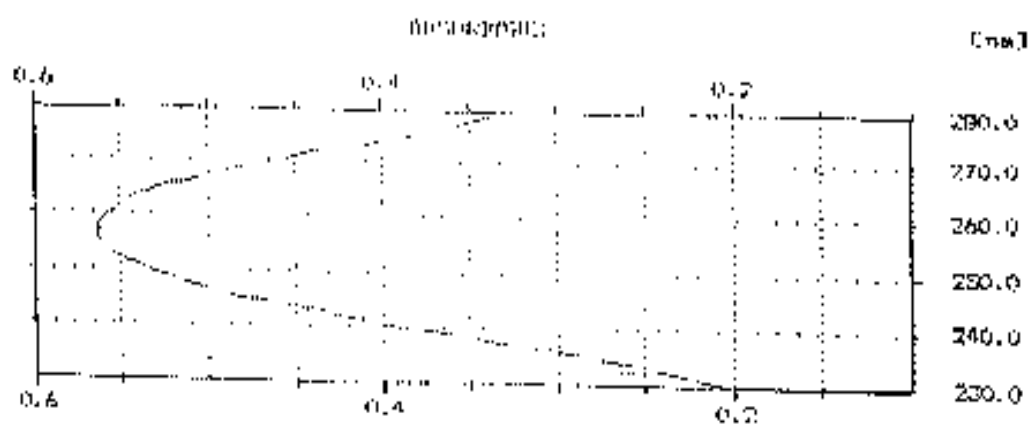
B. Segundo análisis: mitad del período.

C. Tercer análisis: finalización del período,

PERKIN-ELMER LAMBDA 1020 UV-VIS SPECTROMETER
 DATE: 02/18/07 WPM/SDF/7 SER#: 1100020

METHOD: 001 (2) BLANK

SAMPLE: 13:09 WAVELENGTH: 0.0



THRESHOLD : 0.000

SAMPLE	CYCLE	WAVELENGTH	DATA
000	13:09	257.2 nm (MAX)	0.564 OBS

A. Primer análisis.

Estándar.

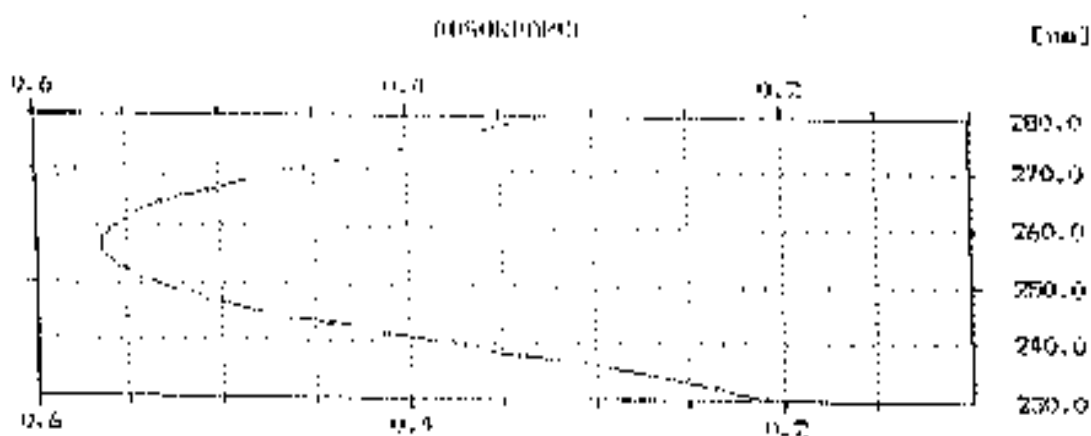
Concentración : 7.35×10^4 g/ml = 7.35 ug/ml

Nombre del producto : Jarabe de Acetaminofeno

PERKIN-ELMER LAMBDA 12/21.9 nm (1.0) UV/VIS SPECTROMETER
 DATE: 07/18/82 Wavelength 257.2 nm

METHOD NO. 2: SCAN

SAMPLE ID: 1 INTEGRATION ID: 1



THRESHOLD = 0.000

SAMPLE	CYCLE	WAVELENGTH	DATA
000	13:09	257.2 nm (MAX)	0.369 ABS

A. Primer análisis.

Muestra.

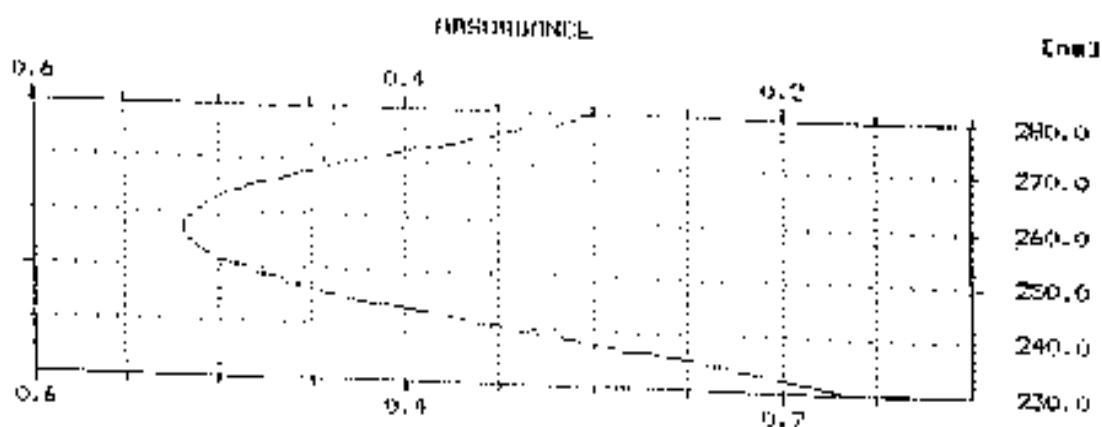
Concentración encontrada : 2.33 g de acetaminofeno / 100 ml de jarabe.

Nombre del producto : Jarabe de Acetaminofeno

PERKIN-ELMER LAMBDA 12/2.0 nm (1.3) UV/VIS SPECTROMETER
 DATE: 99/11/29 MONDAY TIME: 12:07:27

METHOD NO. 2: SCAN

SAMPLE ID: 1 OPERATION ID: 1



THRESHOLD = 0.000

SAMPLE	LYCLE	WAVELENGTH	DATA
000	12:07	257.2 nm (MAX)	0.519 ABS

B. Segundo análisis.

Estándar.

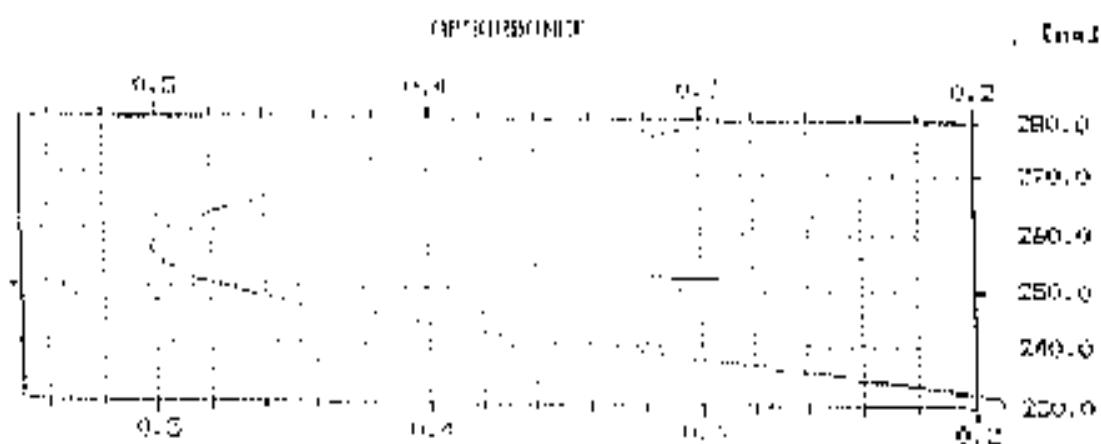
Concentración : 7.65×10^4 g/ml = 7.65 ug/ml

Nombre del producto : Jarabe de Acetaminofeno

PERKIN-ELMER LAMBDA 1772.0 nm (11.3) UV/VIS SPECTROMETER
 DATE: 99/11/27 PRINTRY TIME: 12:10:04

METHOD NO. 8: SCAN

SAMPLE ID: 1 OPERATOR ID: A



THRESHOLD : 0.000

SAMPLE	CYCLE	WAVELENGTH	DATA
000	10	257.0 nm (MAX)	0.501 ABS

B. Segundo análisis.

Muestra.

Concentración encontrada : 2.36 g de acetaminofeno / 100 ml de jarabe.

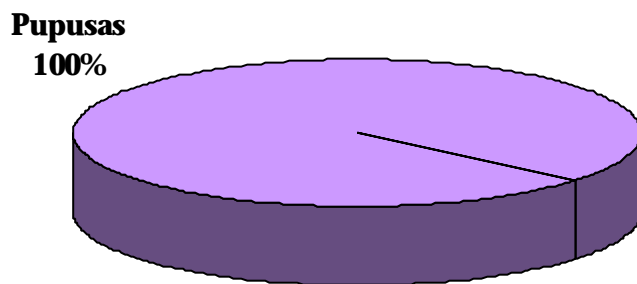
Nombre del producto : Jarabe de Acetaminofeno

ANEXO 9

Gráficos de encuesta utilizada para recolectar información para el análisis sensorial del jarabe de Acetaminofeno con distintos saborizantes (naranja, fresa y frambuesa)

Ultimo Alimento ingerido

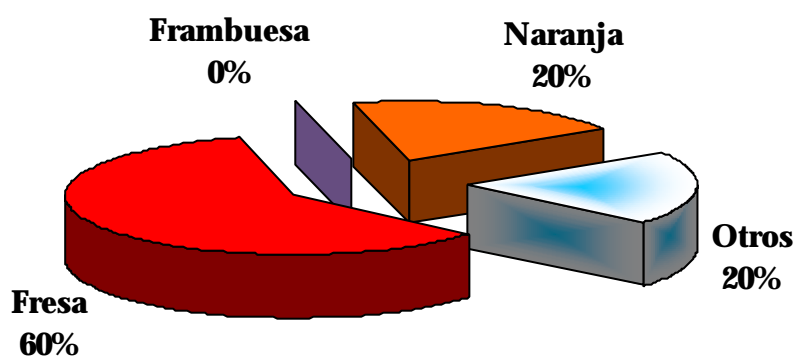
Alimento ingerido	%
Pupusas	100

Alimento Ingerido

El 100% de la población encuestada ingirieron el mismo alimento

Sabor de jarabe de acetaminofeno preferido (teórico)

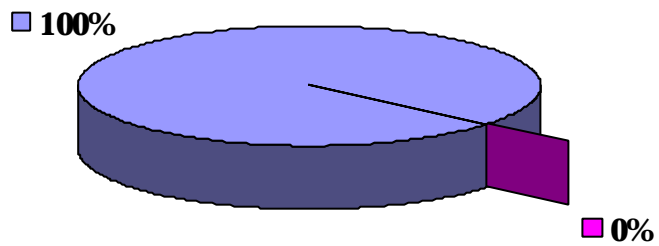
Sabor	N° de personas	%
Fresa	9	60
Frambuesa	0	0
Naranja	3	20
Otros	3	20

Sabor preferido (Teórico)

El 60 % de la población encuestada prefiere el sabor a fresa (teóricamente)

Ingiere bebida alcohólica

N° de personas	Si	No	%
15	-	15	100
15	0	-	0

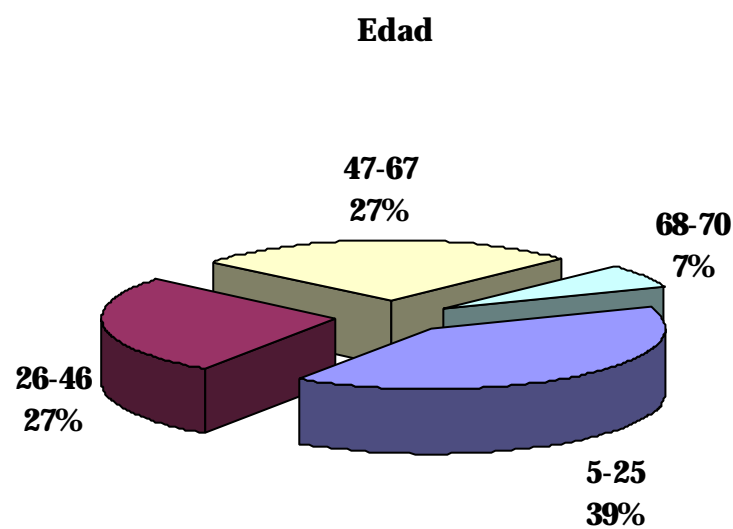
Ingieren bebidas alcohólicas

La población encuestada no ingiere bebidas alcohólicas

Resultados obtenidos en la encuesta

Edad

Edad	N° de personas	%
5-25	6	39
26-46	4	27
47-67	4	27
68-70	1	7

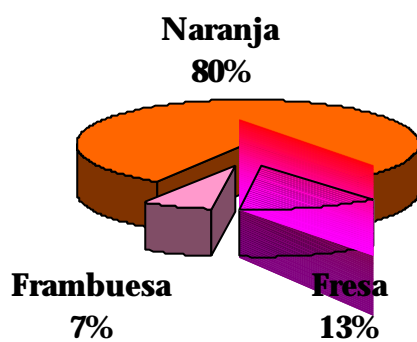


La mayoría de la población encuestada se encuentra entre 5-25 años

**Sabor de jarabe de acetaminofeno elegido
(Después de probar los distintos saborizantes)**

Sabor	N° de personas	%
Fresa	2	13
Frambuesa	1	7
Naranja	12	80

Sabor de jarabe elegido



El sabor elegido del acetaminofeno por la población encuestada fue el sabor a Naranja.

Cuadro resumen de resultados del Test Triangular.

Sexo	Edad(años)	Jarabe de fresa	Jarabe de frambuesa	Jarabe de naranja
Femenino	5	Dulce	muy dulce	elegido
Masculino	7	Dulce	Dulce	ácido
Femenino	7	Muy dulce	Muy dulce	elegido
Femenino	8	Dulce	Muy dulce	ácido
Masculino	8	Dulce	Muy dulce	elegido
Femenino	9	Elegido	Dulce	elegido
Masculino	10	Dulce	Elegido	elegido
Masculino	12	Muy dulce	Muy dulce	elegido
Femenino	14	Dulce	Muy dulce	elegido
Femenino	61	Elegido	Dulce	elegido
Masculino	65	Dulce	Dulce	ácido
Masculino	70	Dulce	Elegido	elegido
Femenino	74	Dulce	Dulce	elegido
Femenino	85	Muy dulce	Muy dulce	elegido
Masculino	90	Dulce	Muy dulce	elegido

Comentario :

El jarabe de acetaminofeno con sabor a naranja fue el elegido por la mayoría de los encuestados en comparación a los jarabes de acetaminofeno con sabor a fresa y frambuesa.

ANEXO 10
MARCA ANALITICA DEL JARABE DE
ACETAMINOFENO

IDENTIFICACIÓN

Se realizará a partir de observar la concordancia de los espectros obtenidos de Absorción Ultra Violeta en el rango de 230 - 280 nm de las soluciones preparadas de estándar y muestra para el ensayo.

ENSAYO.

No se utilizó el valor de A (1%, 1cm) porque se contó con un estándar de trabajo de pureza conocida.

Estándar.

+ 10 ml NaOH 0.1 M
 Pesar 0.0147g de estándar (100% de pureza) Aforar con agua destilada 100 ml (1.47×10^{-4} g/ml)

5 ml (7.35×10^{-4}) + 9.5 ml NaOH Aforar con agua destilada 100ml (7.4×10^{-6} g/ml)

Muestra.

+ 20 ml NaOH 0.1 M
 Pesar 1.50 g de jarabe aforar con agua destilada 200 ml (1.48×10^{-4} g/ml)
 (/ 0.0295 g de acetaminofeno)

+ 9.5ml NaOH 0.1M
 5 ml (7.38×10^{-4} g/ml) 100ml (7.4×10^{-6} g/ml)
 aforar con agua Filtrar si es necesario destilada

Registrar la absorbancia de la solución resultante a un máximo de 257 nm. y correr el espectro de la absorción Ultra Violeta de la solución del estándar y de la muestra en el rango ya mencionado.

Posteriormente a partir del peso por ml del jarabe calcular el contenido de acetaminofeno p/ v en el jarabe . (Ver cálculos en resultados).

b) Tomado de la Monografía " Paracetamol, Solución oral ", de acuerdo a la Farmacopea de Los Estados Unidos Mexicanos. 4ta Edición.

ASPECTO DE LA SOLUCIÓN.

Colocar en un tubo de ensayo 15 ml de jarabe

observar si es transparente
y libre de partículas visibles.

transferir el contenido del tubo de ensayo
a un beaker de 50 ml y observar la viscosidad del líquido.

pH.

Entre 3.8 y 6.1.

Calibrar el pH-metro con
bufferes adecuados (Tritisol)

lavar el electrodo con agua destilada
libre de CO₂, eliminar el exceso de agua.

en un beaker de 50 ml adicionar 20 ml de jarabe
y tomar el valor de pH de la muestra a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$
en el Peachímetro.

VARIACIÓN DE VOLUMEN.

Del lote elaborado tomar 1 frasco*
de jarabe al azar

vaciar el contenido del envase en una probeta de 100 ml
dejando escurrir completamente y medir el volumen.

El volumen individual no debe ser menor al especificado en la etiqueta y no mayor al indicado en la tabla correspondiente. (ver en Anexo 7 , MGA0981, Variación de volumen).

* No se tomaron los frascos que manda la Farmacopea debido a que se midió el volumen de jarabe al ser envasado, y solo se corroboró si el alcohol se había evaporado.

CONTENIDO DE ETANOL.

Este análisis no se realizó debido a que no se cuenta con el equipo necesario :
Cromatógrafo líquidos, de Alta Presión (HPLC).

c) Tomado de la Monografía de " Paracetamol, Solución Oral ", de la farmacopea de Los Estados Unidos Mexicanos. 6ta Edición.

4 - AMINOFENOL

Solución de referencia.

Colocar en un tubo de Nessler, 1ml de
solución 0.12% M/V de 4-aminofenol

luego agregar 1ml de sln 0.2% M/V
de amaranto S después
18 ml de agua y mezclar.

Solución de la muestra.

Pasar una alícuota equivalente de 2.5g
de acetaminofeno a un matraz
volumétrico de 100ml

tomar 1ml y colocarlo en
un tubo de Nessler

agregar 19 ml de agua y mezclar.

Procedimiento.

Agregar a la solución de referencia y de la muestra

1 ml de sln de fenol 1.0% M/V

luego 3ml de la mezcla de 1ml de bromo SR

con 20ml de solución de Carbonato de sodio 0.5M de preparación reciente.

Cualquier color producido en la solución de la muestra no debe ser más intenso que el producido en la solución de referencia, lo que corresponde a no más del 0.5% de

4 - aminofenol .

Nota : Debido a no contar con el estándar de 4 - aminofenol esta prueba se realizo en un Laboratorio de Control de Calidad privado, fuera de la universidad, utilizando la Farmacopea Mexicana 6^{ta} Edición que es la Farmacopea con la que trabajan para efectuar la prueba en mención.

d) Tomado de pruebas de jarabes de Colombo, Bruno M. " Control of fisical properties in Pharmaceutical Forms ". 1976

SABOR.

Método organoléptico: Probar una pequeña porción del jarabe (5 ml) y verificar que el sabor del jarabe no haya sufrido cambio. **

COLOR.

Comparación visual :

Usar tubos de comparación para observar el color. Se llenan con el jarabe y se observan de arriba hacia abajo con una fuente de luz bajo el tubo para ver si hay partículas y distorsión de la luz transmitida en la superficie del tubo.

Verificar que el color no haya sufrido cambio.***

OLOR.

Transferir a un vidrio de reloj una porción del jarabe de un frasco recientemente abierto y dejarlo expuesto al aire por 15 minutos y verificar que el olor no haya variado.***

*** No se comparó contra una muestra de referencia ya que no hay lotes anteriores.

ANEXO 11

**ENSAYOS DE CONTROL DE CALIDAD DEL JARABE
DE ACETAMINOFENO**

RECURSOS DE CONTROL DE CALIDAD.**Estandáres :**

Estándar de referencia de Acetaminofeno (estándar de trabajo)

Solución de estándar 4 - aminofenol 0.012 % P/V

Reactivos :

Hidróxido de sodio 0.1 M

Agua destilada

Solución de fenol al 1% P V

Solución de Bromo 1 % PV

Solución de Amaranto S 0.022% PV

Equipo:

Peachímetro electrónico 691, metrohm.

Espectrofotómetro U:V - VIS . Marca Perkin Elmer, modelo Lamda 12.

Hot - plate

Balanza analítica

Picnómetro.

Cristalería :

Vasos de precipitado 30, 50, 100, 250 ml.

Probetas de 10, 25, 50, 100, 250 ml.

Agitadores de vidrio.

Balones volumétricos de 50, 100, 200 ml

Vidrio de reloj.

Pipetas volumétricas de 1, 2, 5, 10 ml.

Tubos de comparación Nessler.

MATERIALES.

Papel filtro

Papel mantequilla

Papel bond

Tirro

Viñetas

Lápiz graso

1^{er} ANÁLISIS : inicio del periodo (Recién elaborado el jarabe).

a) British Pharmacopeia. 1981. (BP, 1981)

PESO POR MILILITRO.

Rango : 1.21 a 1.23 g / ml

Datos:

Temperatura : 20° C

Picnómetro solo = 35.6649 g.

Picnómetro con muestra con sabor = 55.7952 g.

Picnómetro con agua = 55.2327 g.

Cálculos :

Peso de mx = Peso de Picnómetro con muestra con sabor - Picnómetro solo.

$$= 55.7952 \text{ g} - 35.6649 \text{ g}$$

$$= 20.1303 \text{ g.}$$

Peso agua = Picnómetro con agua - Picnómetro solo.

$$= 55.2327 \text{ g} - 35.6649 \text{ g}$$

$$= 16.5678 \text{ g.}$$

Según anexo 5, de la BP- 81

$$1,000 \text{ ml de agua} \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad 997.18 \text{ g de agua}$$

$$X \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad 16.5678 \text{ g de agua}$$

$$X = 16.6146 \text{ ml de agua}$$

Peso / ml de muestra = Peso de muestra / ml de jarabe

$$= 20.1303 \text{ g de jarabe} / 16.6146 \text{ ml de jarabe}$$

$$= 1.2119 \text{ g / ml} \quad 1.21 \text{ g / ml}$$

IDENTIFICACIÓN

El espectro de absorción U.V. en el rango 230 - 280 nm. del estándar y muestra.(

Ver Espectro anexo 8).

ENSAYO.

Datos :

Pureza del estándar = 99.8 % Base seca.

Determinación	Absorbancia	Peso (real)
Estándar	564	0.014
Muestra	519	1.4054g

Cálculos :

Considerando la pureza del estándar = $\frac{\text{Peso del estándar} \times 100\%}{\text{cantidad a pesar} \times 99.8\%}$

$$= 0.0147 \text{ g} \times 100\% / 99.8\%$$

= 0.0270 g de acetaminofeno en peso de muestra.

Utilizando el peso / ml.

1 ml de jarabe _____ 1. 2119 g de jarabe

X _____ 1.4054 g de jarabe (Peso muestra)

X = 1.1597 ml de jarabe.

0. 0268 g de Acetaminofeno (encontrado) _____ 1.1597 ml de jarabe

X _____ 100 ml de jarabe

X = 2..3109 g de Acetaminofeno / 100 ml.

2..31 g de Acetaminofeno / 100 ml de jarabe

Cuadro resumen de las pruebas de BP - 81

Determinación	Especificación	Resultados
Peso por mililitro	1.21 - 1.23 g / ml u.v de la muestra concuerta con el del estandar. Rango 230-280 nm	1.21 g / ml
Identificación	El espectro de absorción	Conforme
Ensayo	2.28 - 2.52 % p / v	2.31 g de Acetaminofeno /100 ml de jarabe

b) Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 4^{ta} Edición.

Determinación	Especificación	Resultados
Aspecto de la solución	Viscoso, transparente y libre de partículas	Conforme
pH	3.8 - 6.1	5.2
Variación de volumen	Debe cumplir los requerimientos	61.0 ml

c) Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 6^{ta} Edición.

Determinación	Especificación	Resultados
4 - aminofenol	Menor de 0.5 %	Conforme

Ver anexo 9. (Informe de análisis de la prueba)

d)Colombo, Bruno M. " Control of physical properties in Pharmaceutical Forms". 1976

Determinación	Especificación	Resultados
Sabor	Naranja	Conforme
Color	Incoloro, Transparente libre de partículas	Conforme
Olor	Naranja	Conforme

2^{do} ANÁLISIS : mitad del periodo

a) British Pharmacopeia. 1981. (BP, 1981)

PESO POR MILILITRO.

Rango : 1.21 a 1.23 g/ mlDatos:

Temperatura : 20° C

Picnómetro solo = 36.1977 g.

Picnómetro con muestra con sabor = 55.7872 g.

Picnómetro con agua = 52.1821 g.

Cálculos :

Peso de mx = Peso de Picnómetro con muestra con sabor - Picnómetro solo.

$$= 55.7872 \text{ g} - 36.1977 \text{ g}$$

$$= 19.5895 \text{ g.}$$

Peso agua = Picnómetro con agua - Picnómetro solo.

$$= 52.1821 \text{ g} - 35.6649 \text{ g}$$

$$= 15.9844 \text{ g.}$$

Según anexo 5, de la BP- 81

$$1,000 \text{ ml de agua} \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad 997.18 \text{ g de agua}$$

$$X \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad 15.9844 \text{ g de agua}$$

$$X = 16.0296 \text{ ml de agua}$$

$$\begin{aligned} \text{Peso / ml de muestra} &= \text{Peso de muestra} / \text{ml de jarabe} \\ &= 19.5895 \text{ g de jarabe} / 16.0296 \text{ ml de jarabe} \\ &= 1.2218 \text{ g / ml} \quad 1.22 \text{ g / ml} \end{aligned}$$

IDENTIFICACIÓN

El espectro de absorción U.V. en el rango 230 - 280 nm. del estándar y muestra.

Ver Espectro anexo 8

ENSAYO.

Datos :

Pureza del estándar = 99.8 % Base seca.

Determinación	Absorbancia	Peso (real)
Estándar	0.519	0.0153 g
Muestra	0.501	1.5244g

Cálculos :

Considerando la pureza del estándar = $\frac{\text{Peso del estándar} \times 100\%}{\text{cantidad a pesar} \times 99.8\%}$

$$= 0.0153 \text{ g} \times 100\% / 99.8\%$$

$$= 0.015331\text{g} \quad 0.0153 \text{ g de estándar.}$$

Concentración del estándar

+ 20 ml NaOH 0.1 M

0.0153g de estándar 100 ml (1.53X 10⁻⁴ g/ml)
 aforar con agua
 destilada

+ 9.5 ml NaOH 0.1 M

5 ml

100ml

X _____ 100 ml de jarabe

X = 2.3403 g de Acetaminofeno / 100 ml.

2.34 g de Acetaminofeno / 100 ml de jarabe

Cuadro resumen de las pruebas de la BP - 81

Determinación	Especificación	Resultado
Peso por mililitro	1.21 - 1.23 g/ml	1.22 g /ml
Identificación	El espectro de absorción U.V de la muestra concuerda con el del estándar. Rango 230 -280	Conforme
Ensayo	2.28 - 2.52 % p/v	2.34 g de Acetaminofeno/100 ml de jarabe

b) Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 4^{ta} Edición.

Determinación	Especificación	Resultados
Aspecto de la solución	Viscoso, transparente y libre de partículas	Conforme
pH	3.8 - 6.1	555
Variación de Volumen	Debe cumplir los requerimientos	60.0 ml

c) Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 6 ^{ta} Edición.		
Determinación	Especificación	Resultados
4 - aminofenol	Menor de 0.5 %	Conforme

d) Colombo, Bruno M. " Control of physical properties in Pharmaceutical Forms". 1976.

Determinación	Especificación	Resultados
Sabor	Naranja	Conforme
Color	Incoloro, Transparente libre de partículas	Conforme
Olor	Naranja	Conforme

3^{er} ANALISIS: (final del periodo) British Pharmacopeia. 1981. (BP, 1981)

PESO POR MILILITRO.

Rango : 1.21 a 1.23 g/ ml

Datos:

Temperatura : 20° C

Picnómetro solo = 36.1978 g.

Picnómetro con muestra = 55.7771 g.

Picnómetro con agua = 52.1815 g.

Cálculos :

Peso de mx = Peso de Picnómetro con muestra - Picnómetro solo.

$$= 55.7171 \text{ g} - 36.1978 \text{ g} = 19.5793 \text{ g.}$$

Peso agua = Picnómetro con agua - Picnómetro solo.

$$= 52.1815 \text{ g} - 36.1978 \text{ g}$$

$$= 15.9837 \text{ g.}$$

Según anexo 5 de la BP - 81

$$1,000 \text{ ml} \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad 997.18 \text{ g de agua}$$

$$X \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad 15.9837 \text{ g de agua}$$

$$X = 16.0289 \text{ ml}$$

Peso / ml de muestra = Peso de muestra / ml de jarabe

$$= 19.5793 \text{ g de jarabe} / 16.0289 \text{ ml de jarabe}$$

$$= 1.2215 \text{ g / ml} \quad 1.22 \text{ g / ml}$$

IDENTIFICACIÓN

El espectro de absorción U.V. en el rango 230 - 280 nm. del estándar y muestra.

Ver espectro en anexo 8.

ENSAYO.

Datos :

Pureza del estándar = 99.8 % Base seca.

<u>Determinación</u>	Absorbancia	Peso (real)
Estándar	0.519	0.0153 g
Muestra	0.501	1.5244g

Cálculos :

$$\text{Considerando la pureza del estándar} = \frac{\text{Peso del estándar} \times 100\%}{\text{cantidad a pesar} \times 99.8\%}$$

$$= 0.0147 \text{ g} \times 100\% / 99.8\%$$

$$= 0.014729 \text{ g} \quad 0.0147 \text{ g de estándar.}$$

Concentración del estándar.

$$\begin{array}{l} \text{+ 20 ml NaOH 0.1 M} \\ \\ \text{0.0147g de estándar} \quad \text{aforar con agua destilada} \quad \text{100 ml (1.47X 10}^{-4} \text{ g/ml)} \\ \\ \text{g/ml)} \quad \text{5 ml (7.35 X 10}^{-4} \text{ g/ml)} \quad \text{+ 9.5 ml NaOH 0.1 M} \quad \text{100ml (7.3X10}^{-6} \text{ g/ml)} \\ \text{Aforar con agua destilada} \end{array}$$

Concentración de la muestra.

$$\begin{array}{l} \text{+20 ml de NaOH 0.1 M} \\ \\ \text{Pesar 1.5 g de muestra (0.0295 g de acetaminofeno)} \quad \text{Aforar con agua destilada} \quad \text{200 ml (1.48 X 10}^{-4} \text{ g/ml)} \\ \\ \text{ml} \quad \text{5 ml (7.4x10}^{-4} \text{ g/ml)} \quad \text{+9 ml NaOH 0.1 M} \quad \text{100 (7.4X10}^{-6} \text{ g/ml)} \\ \text{g/ml)} \quad \text{Aforar con agua destilada} \end{array}$$

Factor de dilución de la muestra = volúmenes hechos/alícuotas tomadas

$$= 200.0 \text{ ml} \times 100 / 5.0 \text{ ml}$$

$$= 4,000$$

Concentración de Acetaminofeno en muestra = $A_{mx} \times C_{st} \times FD / A_{st}$

$$C_{mx} = \frac{0.492}{0.485} \times 7.3 \times 10^{-6} \text{ g / ml} \times 4,000$$

= 0.0296 g de Acetaminofeno en peso de muestra.

Utilizando el peso / ml.

1 ml de jarabe _____ 1. 2215 g de jarabe

X _____ 1.500 g de jarabe (Peso real muestra)

X = 1.2279 ml de jarabe.

0.0296 g de Acetaminofeno encontrado _____ 1.2279 ml de jarabe

X _____ 100 ml de jarabe

X = 2. 4106 g de Acetaminofeno / 100 ml.

ANEXO 12

INFORME DE ANALISIS DE LA PRUEBA DE 4- AMINOFENOL :

- A. Primer análisis inicio del periodo
- B. Segundo análisis: mitad del periodo
- C. Tercer análisis: finalización del periodo.



Laboratorios Especializados en Control de Calidad

Inscrito en el Consejo Superior de Salud Pública bajo el Número 257
 Calle San Antonio Abad 1963, San Salvador, El Salvador, C. A.
 Tels.: 226-5223 • 226-7442 • Fax: (503) 226-5223
 E-mail: lecc@esl.ghsa.net

INFORME DE ANALISIS

NOMBRE DE LA MUESTRA: JARABE DE ACETAMINOFEN CON
 SABORIZANTE.

FORMA FARMACEUTICA: JARABE

LOTE: 300899-N

PROCEDENCIA: BR. IRENE AREVALO

BR. CONTE IRANETA FECHA DE EMISION: 06-10-99

CONTROL: 0000014995 CODIGO: - - FABRICACION: - - VENCIMIENTO: - -

METODO: FARMACOPEA MEXICANA SEXTA EDICION.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y CONTENIDO DECLARADO: POR 5ML:
 ACETAMINOFEN..... 120mg

DESCRIPCION: SOLUCION TRANSPARENTE INCOLORA.

DETERMINACION	RESULTADO	LIMITES
P - AMINOFENOL LIBRE	CONFORME	MEMOR DE 0.5%

OBSERVACIONES. El informe corresponde a la muestra remitida

L. Elizabeth Sánchez de Salazar
 Dra. Elizabeth Sánchez de Salazar.
 DIRECTOR TECNICO.





Laboratorios Especializados en Control de Calidad

Inscrito en el Consejo Superior de Salud Pública bajo el Número 337
Calle San Antonio Abad 1965, San Salvador, El Salvador, C. A.
Tels: 226-3223 + 226-7042 + Fax: (503) 226-5223
E-mail: lecc@tel.gubnet

INFORME DE ANALISIS

NOMBRE DE LA MUESTRA: ACETAMINOFEN CON SABORIZANTE

FORMA FARMACEUTICA: JARABE

LOTE: 300899-N

PROCEDENCIA: BR. IRENE AREVALO

BR. CONIE IRAHETA FECHA DE EMISION: 06-12-99

CONTROL: 0000015279 CODIGO: - - FABRICACION: - - VENCIMIENTO: - -

METODO: FARMACOPEA MEXICANA SEXTA EDICION.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y CONTENIDO DECLARADO: POR 5mL:
ACETAMINOFEN..... 120mL

DESCRIPCION: SOLUCION TRANSPARENTE INCOLORA.

DETERMINACION	RESULTADO	LIMITES
4- AMINOFENOL LIBRE	CONFORME	MEJOR 0.5%

OBSERVACIONES: El informe corresponde a la muestra remitida

Elizabeth Banezas de Salazar
Dra. Elizabeth Banezas de Salazar,
DIRECTOR TECNICA.

INSTITUTO VENEZOLANO DE ALIMENTOS
Y NUTRICION
J. V. P. O. F. No. 427





Laboratorios Especializados en Control de Calidad

Inscrito en el Consejo Superior de Salud Pública bajo el Número 357
Calle San Antonio Abad 1965, San Salvador, El Salvador, C. A.
Tels.: 226-5223 • 226-7042 • Fax: (503) 226-5223
E-mail: lecc@sal.gov.sv

INFORME DE ANALISIS

NOMBRE DE LA MUESTRA: JARABE DE ACETAMINOFEN CON
SABORIZANTE.

FORMA FARMACEUTICA: JARABE

LOTE: 030899-N

PROCEDENCIA: BR. IRENE AREVALO

BR. CONIE IRAHETA FECHA DE EMISION: 06-10-99

CONTROL: 0000014995 CODIGO: - - FABRICACION: - - VENCIMIENTO: - -

METODO: FARMACOPEA MEXICANA SEXTA EDICION.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y CONTENIDO DECLARADO: POR 5mL:
ACETAMINOFEN..... 120mg

DESCRIPCION: SOLUCION TRANSPARENTE INCOLORA.

DETERMINACION	RESULTADO	LIMITES
P - AMINOFENOL LIBRE	CONFORME	MEJOR DE 0.5%

OBSERVACIONES: El informe corresponde a la muestra remitida

Elizabeth Sanjosé de Salazar
Dra. Elizabeth Sanjosé de Salazar
DIRECTOR TECNICO.

DR. LUIS BLANCO SANCHEZ DE SALAZAR
QUIMICO FARMACEUTICO
No. J. V. P. O. P. No. 427

REPUBLICA DE EL SALVADOR
C. A. S. S.
LABORATORIOS ESPECIALIZADOS EN
CONTROL DE CALIDAD
No. de inscripción 357
Avda. LEMBEBA, S.A. DE C.V.
San Salvador, Depto. San Salvador