



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

**Universidad del Perú. Decana de América**

**Facultad de Farmacia y Bioquímica**

**Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica**

**Evaluación de la calidad microbiológica del jarabe de  
morfina elaborado en el Hospital Nacional Edgardo  
Rebagliati Martins**

**TESIS**

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

**AUTOR**

Norma Karin CHÁVEZ PÉREZ

**ASESOR**

Mirtha ROQUE ALCARRAZ

Lima, Perú

2021



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## Referencia bibliográfica

---

Chávez N. Evaluación de la calidad microbiológica del jarabe de morfina elaborado en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2021.

---

## Metadatos complementarios

<b>Datos de autor</b>	
Nombres y apellidos	Norma Karin Chavez Perez
DNI	72870300
URL de ORCID	<a href="https://orcid.org/0000-0002-7279-8715">https://orcid.org/0000-0002-7279-8715</a>
<b>Datos de asesor</b>	
Nombres y apellidos	Mirtha Roque Alcarraz
DNI	08644654
URL de ORCID	<a href="https://orcid.org/0000-0001-9154-5767">https://orcid.org/0000-0001-9154-5767</a>
<b>Datos de investigación</b>	
Línea de investigación	B.2.6.3. Microorganismo y parásitos emergentes y reemergentes
Grupo de investigación	No aplica
Agencia de financiamiento	Sin Financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	Edificio: Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Jesús María Calle: Av. Edgardo Rebagliati 490 Latitud: -12.0782058 Longitud: -77.0399865
Año o rango de años en que se realizó la investigación	Junio 2018 - Julio 2018
URL de disciplinas OCDE	Biología celular, Microbiología <a href="https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.06.01">https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.06.01</a>



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**  
Universidad del Perú. Decana de América  
**Facultad de Farmacia y Bioquímica**  
**Decanato**



**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS**

Los Miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

**“Evaluación de la calidad microbiológica del jarabe de morfina elaborado en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins”**

Que presenta la Bachiller en Farmacia y Bioquímica:

**NORMA KARIN CHAVEZ PEREZ**

Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado Evaluador, y practicada la votación han obtenido la siguiente calificación:

**APROBADO. DIECISIETE (17) SOBRESALIENTE**

en conformidad con el Art. 34.º del Reglamento para la obtención del Grado Académico de Bachiller en Farmacia y Bioquímica y Título Profesional de Químico Farmacéutico (a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

**JURADO EVALUADOR (R.D. N.º 00295-FFB-D-2019)**

- Dr. Víctor Crispín Pérez
- Dra. María Elena Salazar Salvatierra
- Mg. Nelson Bautista Cruz
- Q.F. Robert Dante Almonacid Román

Lima, 23 de agosto de 2021.

**Dr. Víctor Crispín Pérez**  
**Presidente**

*Este trabajo se lo quiero dedicar principalmente a mis padres, José Chávez y Norma Pérez, fueron ellos quienes me han encaminado día a día, han sacrificado tanto, y todo lo que tengo es gracias a ellos y todo lo que hago, lo hago por ellos.*

*También se lo dedico a mi hermana, porque ella es como mi segunda madre, mi maestra, modelo y mi única mejor amiga  
María Fernanda.*

*Le dedico este trabajo a toda mi familia, quienes han contribuido a mi formación, y quienes también ayudaron a forjar mi carácter risueño, tolerante, divertido y elocuente.*

*Se lo dedico a esos grandes amigos que quedarán por siempre en mis recuerdos.*

*A mi muy querida asesora, Dra. Mirtha Roque, quien siempre ha sido mi soporte y la persona que me apoyó tanto con este trabajo, fue ella quien me ayudó a hacer esto posible.*

*Y a los miembros del jurado, quienes me han tenido tanta paciencia y han realizado aportes tan valiosos los cuales le dieron la dirección correcta en el desarrollo a este trabajo.*

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>3</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>4</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>5</b>
<b>II. HIPÓTESIS</b> .....	<b>5</b>
<b>III. OBJETIVOS</b> .....	<b>6</b>
Objetivo general .....	6
Objetivos específicos.....	6
<b>IV. MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>7</b>
<b>4.1 Antecedentes y fundamentación científica, técnica o humanística</b> .....	<b>7</b>
<b>4.1.1 Antecedentes nacionales</b> .....	<b>7</b>
<b>4.1.2. Antecedentes internacionales</b> .....	<b>8</b>
<b>4.2 Conceptos básicos</b> .....	<b>9</b>
4.2.1. Preparados farmacéuticos .....	9
4.2.2. Jarabe de morfina .....	11
4.2.3. Estabilidad .....	12
4.2.4. Calidad microbiológica .....	12
4.2.4.1 Método del recuento microbiano .....	13
4.2.4.2. Bacterias Aerobias.....	17
4.2.4.3. Hongos: Mohos y levaduras.....	18
4.2.4.4. <i>Escherichia coli</i> .....	19
<b>V. METODOLOGÍA</b> .....	<b>22</b>
<b>5.1 Diseño de la investigación</b> .....	<b>22</b>
<b>5.2 Materiales</b> .....	<b>22</b>
<b>5.2.1. Muestra</b> .....	<b>22</b>
<b>5.2.2. Criterios en la toma de muestra</b> .....	<b>24</b>
<b>5.3 Lugar y período de estudio</b> .....	<b>26</b>
<b>5.4 Métodos</b> .....	<b>26</b>
<b>5.5 Análisis de datos</b> .....	<b>29</b>

<b>VI.RESULTADOS.....</b>	<b>30</b>
6.1. Características organolépticas.....	30
6.2. Recuento total de microorganismos aerobios (RTMA).....	31
6.3. Recuento total combinado de hongos y levaduras (RTCHL).....	34
6.4. Presencia de <i>E. coli</i> .....	37
<b>VII. DISCUSIÓN .....</b>	<b>38</b>
<b>VIII. CONCLUSIONES .....</b>	<b>43</b>
<b>IX.RECOMENDACIONES .....</b>	<b>44</b>
<b>X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>45</b>
<b>XI.ANEXOS.....</b>	<b>54</b>
9.1. Informe de Evaluación de criterios de originalidad .....	54
9.3. Protocolo de preparación del jarabe de morfina .....	55
9.4. Seguimiento y fiscalización del jarabe de morfina.....	56
9.5. Fotografías del crecimiento de colonias en Método del Recuento Microbiano	57



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Flujograma de la elaboración del jarabe simple en el área de Farmacotecnia. <b>Fuente:</b> Elaboración propia.....	23
<b>Figura 2.</b> Flujograma de la elaboración del jarabe de morfina en el área de farmacotecnia. <b>Fuente:</b> Elaboración propia .....	24
<b>Figura 3.</b> Histograma de barras del RTMA. La Línea roja representa el límite establecido según USP 41, con esto se evidencia que los valores analizados superan las especificaciones ( $1 \times 10^2$ UFC/g) .....	32
<b>Figura 4.</b> Prueba de comparaciones múltiples de Tukey (en RTMA) .....	33
<b>Figura 5.</b> Histograma de barras del RTCHL. La línea roja representa el límite establecido según USP 41, con esto se evidencia que los valores analizados superan las especificaciones ( $1 \times 10^1$ UFC/g). .....	35
<b>Figura 6.</b> Prueba de comparaciones múltiples de Tukey (en RTCHL) .....	36

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Criterios de aceptación para la calidad microbiológica de productos farmacéuticos no estériles. ....	13
<b>Tabla 2.</b> Factores de patogenicidad en hongos .....	19
<b>Tabla 3.</b> Características de la Escherichia coli .....	21
<b>Tabla 4.</b> Datos generales de lotes de jarabes elaborados .....	25
<b>Tabla 5.</b> Fecha de toma de muestras y cantidad recolectada .....	26
<b>Tabla 6.</b> Características organolépticas vs Tiempo .....	30
<b>Tabla 7.</b> Recuento de microorganismos aerobios (RTMA) .....	31
<b>Tabla 8.</b> Análisis de varianza de un factor (RTMA).....	32
<b>Tabla 9.</b> Prueba de comparaciones múltiples de Tukey (en RTMA).....	33
<b>Tabla 10.</b> Recuento total combinado de hongos y levaduras .....	34
<b>Tabla 11.</b> Análisis de varianza de un factor (en RTCHL).....	35
<b>Tabla 12.</b> Prueba de comparaciones múltiples de Tukey (en RTCHL) .....	36
<b>Tabla 13.</b> Determinación de E. coli .....	37
<b>Tabla 14.</b> Resultados de prueba de rojo de metilo para identificación de E. coli .....	37

## RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue determinar la calidad microbiológica del jarabe de morfina elaborado en el área de Farmacotecnia del departamento de Farmacia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), en Lima, Perú. El estudio es descriptivo y de corte transversal, realizado entre los meses junio y julio del 2018. Se tomaron muestras representativas de 5 lotes de jarabe de morfina. La evaluación de las muestras consistió en realizar el recuento total de microorganismos aerobios (RTMA), recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras (RTCHL) y determinar presencia de *Escherichia coli* mediante siembra en agar selectivo. Los resultados mostraron un RTMA de  $1,05 \times 10^3 \pm 0,13$  UFC/g ( $F_{0,95}=0,571$ ); RTCHL  $5,38 \times 10^2 \pm 1,43$  UFC/g ( $F_{0,95}=4,095$ ); además hubo ausencia de *Escherichia coli*. Según el recuento realizado, los valores hallados superan el límite máximo establecido por la normativa vigente; lo que expresa, que el jarabe de morfina tiene una alta carga microbiana pudiendo ser perjudicial para el consumidor. Se recomienda evaluar los focos de contaminación y realizar una intervención para poder reducir la carga microbiana para proteger la salud del consumidor.

**Palabras clave:** calidad microbiológica, morfina, recuento microbiano, preparado farmacéutico.

## **ABSTRACT**

The objective of this work was to determine the microbiological quality of the morphine syrup produced in the Pharmacotechnical area of the Pharmacy department of the Edgardo Rebagliati Martins National Hospital (HNERM), in Lima, Peru. The study is descriptive and cross-sectional, carried out between June and July 2018. Representative samples were taken from 5 batches of morphine syrup. The evaluation of the samples consisted in carrying out the total count of aerobic microorganisms (RTMA), total combined count of filamentous fungi and yeasts (RTCHL) and determining the presence of *Escherichia coli* by means of selective agar plating. The results showed a RTMA of  $1.05 \times 10^3 \pm 0.13$  cfu/g ( $F_{0.95} = 0.571$ ); RTCHL  $5.38 \times 10^2 \pm 1.43$  cfu/g ( $F_{0.95} = 4.095$ ); in addition, there was an absence of *Escherichia coli*. According to the count carried out, the values found exceed the maximum limit established by current regulations; which expresses that morphine syrup has a high microbial load and can be harmful to the consumer. It is recommended to evaluate the sources of contamination and carry out an intervention to reduce the microbial load to protect the health of the consumer.

**Keywords:** microbiological quality, morphine, microbial count, pharmaceutical preparation.

## **I. INTRODUCCIÓN**

Antiguamente y durante mucho tiempo la Farmacotecnia ha sido una de las ciencias farmacéuticas que facilita la administración del medicamento, asegurando que los pacientes reciban una atención personalizada con la dosis exacta necesaria, controlada y administrada por la vía más adecuada y, que ésta resulte estable, segura y eficaz<sup>1</sup>.

En el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), el área de Farmacotecnia desarrolla la importante labor de transformar el medicamento para adaptar a las condiciones adecuadas al paciente. Sin embargo, la seguridad y estabilidad de los preparados no está garantizada.

En el 2017, para tratar y manejar el dolor agudo severo en los servicios de Neonatología y Pediatría del Hospital Rebagliati, los médicos optaron por la administración de morfina vía oral, por su absorción y tolerabilidad; sin embargo, debido al rango de edad que atienden esos servicios, los pacientes no pueden deglutir las tabletas. Frente a esta problemática, el área de Farmacotecnia del Hospital Rebagliati, incluyó la formulación del Jarabe de Morfina; puesto que, hasta la fecha, no existe esta presentación en laboratorios nacionales.

Actualmente, en el hospital no existen estudios que demuestren la seguridad microbiológica de este preparado oficial; motivo por el cual, con el presente estudio se busca determinar la calidad microbiana del jarabe de morfina, para así poder garantizar la seguridad, evitando posibles infecciones o daños.

## **II. HIPÓTESIS**

No aplica

### **III. OBJETIVOS**

#### **Objetivo general**

Determinar la calidad microbiológica del jarabe de morfina elaborado en el área de Farmacotecnia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Junio – Julio 2018.

#### **Objetivos específicos**

- Aplicar el análisis organoléptico en las muestras de jarabe de morfina en relación al tiempo.
- Realizar el recuento total de microorganismos aerobios en el jarabe de morfina.
- Realizar el recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras en el jarabe de morfina.
- Evaluar la presencia de *Escherichia coli* en el jarabe de morfina.

## **IV. MARCO TEÓRICO**

### **4.1 Antecedentes y fundamentación científica, técnica o humanística**

#### **4.1.1 Antecedentes nacionales**

Mejía (2018), en su tesis de “Estabilidad de la fórmula magistral de Omeprazol explica en 20mg/5mL suspensión oral. Ayacucho-2016”, tuvo como objetivo determinar la estabilidad de una fórmula magistral oral de Omeprazol elaborado en el “Laboratorio Maspharma”, desarrolló su estudio siguiendo una metodología experimental – analítica, longitudinal y tomando como muestra 3 lotes del producto, en el cual se realizaron evaluaciones químicas, físicoquímicas y microbiológicas. Esta investigación dio como resultado la determinación de la estabilidad del producto que variaba entre 7 a 14 días a temperatura ambiente, y en refrigeración, una estabilidad promedio de 30 días, manteniendo su calidad microbiológica, química y fisicoquímica<sup>2</sup>.

Loyola (2016), en su estudio “Estabilidad de una suspensión extemporánea oral de captopril 2mg/mL formulada en el servicio de Farmacotecnia del Hospital Belén de Trujillo”, tuvo como finalidad determinar la estabilidad de una fórmula extemporánea de captopril, la cual fue desarrollada en el área de Farmacotecnia del “Hospital Belén de Trujillo”; a su vez se comparó la estabilidad utilizando 2 vehículos, (uno a base de jarabe simple + ácido ascórbico y otro con agua destilada + ácido ascórbico) y 2 envases inmediatos diferentes (de plástico ámbar y blanco). Desarrolló su metodología longitudinal, analizando la estabilidad química, fisicoquímica y microbiológica; dando como resultado la elección de un vehículo (jarabe simple + ácido ascórbico) que demostró estabilidad de 28 días en un envase de plástico y protegido de la luz a temperatura de refrigeración ( $6^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ )<sup>3</sup>.

#### **4.1.2. Antecedentes internacionales**

Binson y colaboradores, en el 2017, en su estudio “Preparation and Physico-Chemical Stability of Dexamethasone Oral Suspension”, desarrollaron una suspensión de dexametasona a base de acetato de Dexametasona en polvo y una base para jarabe de Ora-Sweet® en combinación con Ora-Plus®. El estudio tuvo como objetivo determinar su estabilidad química, y microbiológica; para lo cual el método empleado fue el analítico; sometieron las muestras a un control de calidad tomando 6 lotes para el análisis. Fue un estudio longitudinal donde se evaluó su estabilidad fisicoquímica (evaluando factores organolépticos, formación de precipitados y Ph), química (mediante el uso de HPLC) y microbiológica; logrando demostrar que las formulaciones se encontraban dentro de las especificaciones y no se produjo una degradación significativa de la dexametasona durante los 2 meses de la investigación y siendo almacenada a las temperaturas de  $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$  y a  $21 \pm 3^{\circ}\text{C}$  <sup>4</sup>.

En el 2016, el Centro Hospitalar Cova da Beira (Portugal), en la investigación “Microbiological quality control of non-sterile compounded medicines prepared in a Portuguese hospital centre”, Palmeira de Oliveira y colaboradores, tuvieron como objetivo evaluar las preparaciones no estériles, su calidad inmediatamente posterior a su elaboración hasta la fecha de caducidad establecida. Realizaron un control de calidad microbiológica a 392 muestras, que correspondieron a 24 diferentes preparados oficinales, para su análisis, basaron su metodología en las monografías de la Farmacopea Europea. Las formulaciones que se encontraban dentro de las especificaciones, permitieron garantizar su calidad y seguridad de uso. Así también, dos formulaciones no se encontraban dentro de los límites establecidos, esto facilitó la identificación y el reemplazo de éstas ya que demostraron no ser estables durante todo el período de almacenamiento; además, se implementó en el hospital un control mensual de análisis microbiológicos en muestras de los medicamentos seleccionados aleatoriamente<sup>5</sup>.



En el mismo año (2016), Cabañas y colaboradores, en su investigación “Microbiological quality of pediatric oral liquid formulations”, indicó que el área de Farmacotecnología del Hospital Vall d’Hebron realizó un estudio con 5 formulaciones orales líquidas, las cuales presentaban estudios de estabilidad fisicoquímica y cuyo objetivo era demostrar y garantizar su estabilidad microbiológica. Fue un estudio longitudinal, donde se tomaban muestras semanalmente hasta llegar a su periodo de caducidad. Obteniendo como resultado que ninguna muestra estuvo contaminada durante su almacenamiento previo y posterior a su apertura durante 14 días, esto debido al uso de envases previamente esterilizados y al uso de conservantes en las formulaciones<sup>6</sup>.

En el Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela, Martínez y colaboradores, en su investigación “Evaluación de Estabilidad de Sulfato de Morfina Oral en una Especialidad Farmacéutica Comercial”, evaluaron, con ayuda de un espectrofotómetro y un baño termostaticado, la estabilidad de una solución oral de morfina (en una presentación de ampolla en unidosis) a dos temperaturas y en cuatro tiempos diferentes; así como la estabilidad microbiológica una vez abierta la ampolla almacenada en la nevera. En su estudio, se logró determinar tanto la estabilidad del principio activo como su carga microbiana, concluyendo que hubo una pérdida no mayor al 5% y sin presencia de contaminación<sup>7</sup>.

## **4.2 Conceptos básicos**

### **4.2.1. Preparados farmacéuticos**

Estos preparados pueden ser:

- a. Especialidad farmacéutica
- b. Preparado o fórmula magistral
- c. Preparado o fórmula oficial

### **a. Especialidad farmacéutica**

Es aquel producto medicamentoso con actividad terapéutica con una posología específica y forma farmacéutica y composición definida, además ésta debe estar acondicionada para la dispensación al usuario externo (familiar o paciente) y registrado en el documento de “Especialidades Farmacéuticas”<sup>8</sup>.

### **b. Preparados magistrales**

Es todo medicamento preparado en un ambiente adecuado, dirigido y personalizado únicamente a un paciente, elaborado por un Químico Farmacéutico o bajo su dirección, conforme a fórmulas prescritas por profesionales legalmente habilitados para hacerlo, con gran detalle en las sustancias medicinales que formarán parte del preparado, según las normas técnicas y científicas del arte farmacéutico, y siendo finalmente dispensado en una farmacia o servicio farmacéutico, y brindando la correcta información al usuario<sup>8</sup>.

### **c. Preparaciones oficinales**

Es aquel medicamento preparado por el profesional farmacéutico o bajo su dirección, entregado al paciente en la oficina o servicio farmacéutico, enumerado y desarrollado en formularios o farmacopeas oficiales, destinando la entrega directa a los enfermos que dicha farmacia o servicio farmacéutico abastece. Además, existen fórmulas magistrales tipificadas por su común y frecuente uso, que son agregadas a los formularios de las instituciones (como lo es en el caso del “Jarabe de morfina”)<sup>8</sup>.

Las ventajas de los preparados oficinales son:

- Que se puede administrar medicamentos en dosis y presentaciones no disponibles en el mercado.
- Asociar principios activos con el fin de mejorar eficacia terapéutica.
- Elaborar preparados excluyendo excipientes que puedan producir alergias o que se encuentren contraindicados en cierta población.

Para todo preparado farmacéutico, según Gabriel y Quispe (2004), “el profesional encargado debe tener en consideración: Propiedades farmacodinámicas, finalidad terapéutica, toxicidad, reacciones adversas,

características farmacocinéticas (dosis, intervalo de dosificación), características del paciente, costo, aspectos biofarmacéuticos (biodisponibilidad, vías de administración) y aspectos fisicoquímicos y farmacotécnicos (cristalinidad, polimorfismo, puntos de fusión, solubilidad, fluidez, estabilidad, compatibilidad)”<sup>9</sup>.

La elaboración de productos magistrales debe realizarse en una oficina farmacéutica con sus áreas correctamente identificadas, logrando reducir la contaminación cruzada, así también, el establecimiento debe tener un tamaño adecuado para evitar riesgos de confusión y también contaminación; la temperatura y humedad deben ser controladas según la naturaleza de los productos a manejar en dicha área; el suministro y naturaleza del agua deben ceñirse a la normativa nacional y estar dentro de los estándares; y uno de los principales puntos también, es realizar los correspondientes despejes de línea al iniciar cada nuevo preparado<sup>10,11</sup>.

#### **4.2.2. Jarabe de morfina**

La morfina está indicada en el tratamiento prolongado del dolor crónico intenso y para el alivio de los dolores postoperatorios. Las presentaciones que se encuentran actualmente a nivel nacional son vía Intravenosa, en ampolla y vía oral como tabletas<sup>12</sup>.

En países del continente europeo, se encuentra la forma farmacéutica de jarabe o soluciones orales en monodosis para aquellos pacientes con incapacidad de deglución, pacientes en unidad de cuidados críticos, pacientes pediátricos o neonatales.

Debido a la ausencia de la presentación del jarabe a nivel nacional, el área de Farmacotecnia del HNERM, ha incorporado la fórmula magistral del jarabe de morfina, tomando como principales componentes morfina y jarabe simple.

Debido a que la morfina es de característica opiácea y narcótica, es un producto fiscalizado en todas sus presentaciones y son declaradas en el cuaderno de narcóticos según Ley, cada intervalo de tiempo frente al Órgano Regulador (Digemid)<sup>13</sup>.

### **4.2.3. Estabilidad**

La Farmacopea Americana 41 (USP-41, por sus siglas en inglés) define la estabilidad, como “el estado en que una sustancia o producto farmacéutico se mantiene dentro de sus especificaciones bajo la influencia de una variedad de factores ambientales tales como la temperatura, humedad y luz, además de los componentes en su formulación y el envase que lo contiene”<sup>14</sup>.

En un estudio de estabilidad, principalmente se pueden mencionar tres tipos de estabilidad fundamentales:

- Estabilidad fisicoquímica: Se refiere a evitar cambios en su estado físico, organolépticamente y en el estado de acidez de su medio (pH).
- Estabilidad química: Se refiere a evitar la alteración molecular o estructural por factores como las reacciones de oxidación, reducción, hidrólisis, factores bioquímicos, fotólisis y/o racemización.
- Estabilidad microbiológica: Se refiere a evitar la alteración significativa en el número de microorganismos (bacterias, mohos, levaduras, virus, etc.) dentro de la formulación.

### **4.2.4. Calidad microbiológica**

En los preparados farmacéuticos no estériles, la presencia de agentes contaminantes puede afectar la actividad terapéutica del producto, como la misma salud del paciente. Por este motivo, la industria farmacéutica, controla la carga microbiana, mediante un control ambiental, limpieza y equipos de áreas de fabricación, así como la implementación y cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura (BPM) y de laboratorio (BPL) <sup>15</sup>.

La carga microbiológica de un preparado farmacéutico debe permanecer dentro de los límites establecidos según la normativa vigente, actualmente es la USP-41 <sup>14</sup>.

El jarabe al ser una preparación farmacéutica no estéril, puede estar expuesto a una contaminación microbiana; por lo que los fabricantes deben asegurar una baja carga en estas soluciones.

#### 4.2.4.1 Método del recuento microbiano

La USP-41, en el recuento microbiano de productos no estériles, lo expone de la siguiente manera<sup>14</sup>:

“Cuando se indica un criterio de aceptación para la calidad microbiológica, interpretar de la siguiente manera”:

- 10<sup>1</sup> UFC: recuento máximo aceptable = 20
- 10<sup>2</sup> UFC: recuento máximo aceptable = 200
- 10<sup>3</sup> UFC: recuento máximo aceptable = 2000; etc.

**Tabla 1.** Criterios de aceptación para la calidad microbiológica de productos farmacéuticos no estériles.

Vía de administración	Recuento total microorganismos aerobios (UFC /g o UFC /mL)	Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras (UFC /g o UFC /mL)	Microorganismo(s) específico(s)
Preparaciones no acuosas para uso oral.	10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup>	Ausencia de <i>Escherichia coli</i> (1g o 1mL)
Preparaciones acuosas para uso oral	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	Ausencia de <i>Escherichia coli</i> (1g o 1mL)
Uso rectal	10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup>	Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> (1g o 1mL)
Uso oromucosal	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	Ausencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1g o 1mL)

**Fuente:** Adaptado de la USP-41. Vol 5 <1111> Examen microbiológico de productos no estériles: criterios de aceptación para preparaciones farmacéuticas y sustancias de uso farmacéutico; p.7821<sup>14</sup>.

### **Recuento total de microorganismos aerobios (RTMA)**

Los microorganismos aerobios son aquellos que presentan crecimiento en condiciones normales (aerobias, de 20 a 40°C), en este tipo de microorganismos pueden estar células patógenas, así como pueden estar ausentes. Perilla (2013) afirma que “el recuento se realiza con el fin de determinar la carga bacteriana en una muestra determinada, la calidad del producto, condiciones higiénicas y manipulación del producto durante la elaboración”<sup>21</sup>.

En la interpretación del recuento de aerobios hay ciertos factores que deben ser considerados<sup>22</sup>:

- Este recuento es sólo de células bacterianas vivas.
- Este recuento no diferencia tipos de bacterias.

*Especificaciones:* Según la Farmacopea de los Estados Unidos 41 (USP-41), los productos farmacéuticos no estériles, como soluciones orales, la cantidad de aerobios no excede de  $10^2$  UFC /g (tabla 1)<sup>14</sup>

### **Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras (RTCHL)**

La finalidad de este método de análisis se efectúa por las características de los hongos o mohos, pues no solo ocasionan la descomposición de los alimentos y productos sino también, pueden generar toxinas, y éstas al ser consumidas resultan tóxicas para el ser humano o animal. En el caso de las levaduras no existe registro de enfermedades al consumidor; sin embargo, afecta la calidad del producto.

Perilla (2013) afirma que “el recuento se realiza con el fin de poder determinar la carga microbiológica de mohos y levaduras en el producto a investigar con una muestra representativa y así verificar la calidad del producto”<sup>21</sup>.

En esta prueba se procede de la misma manera que el método de recuento de microorganismos aerobios, a diferencia que los organismos a determinarse son mohos y levaduras y para esto se utiliza el medio agar dextrosa Sabouraud.

*Especificaciones:* Según la USP-41, los productos farmacéuticos no estériles, como soluciones orales, en el recuento de mohos los valores máximos no pueden exceder de  $10^1$  UFC /g <sup>14</sup>.

### **Prueba de microorganismos específicos:**

Como su nombre lo menciona, consiste en demostrar la presencia de ciertos microorganismos que por su naturaleza o metabolismo son reconocidos en medios selectivos. Estos microorganismos son: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella sp.* y *Candida albicans*.

#### - Determinación de *Escherichia coli*.

Por ser una enterobacteria, el “hábitat natural” de esta bacteria es en los intestinos de los animales, incluido el hombre. La importancia de la determinación e identificación de *E. coli* en una muestra resulta de utilidad pues expresaría una contaminación fecal por mala manipulación del operario. Así también, la contaminación de un producto con *E. coli*, implicaría una posibilidad adversa donde dicho producto pueda contener alguna otra especie patogénica entérica de consideración que pueda ocasionar algún riesgo para la salud<sup>23</sup>.

Análisis microbiológico: Se utiliza el TSB (caldo soya- tripticasa), que es un medio digerido de soja y caseína, es un medio líquido para enriquecimiento de uso general utilizado en procedimientos cualitativos para la prueba de esterilidad y para el enriquecimiento y cultivo de microorganismos aerobios no exigentes en exceso, como lo es la *E. coli* <sup>24,25</sup>.

Una vez incubado, si se observa crecimiento, se procede al sembrado un medio selectivo, como lo es el Agar Mc Conkey, en este medio las colonias de *E. coli* y algunas coliformes serán de un color rosa a rojo (las *E. coli* pudiendo estar rodeadas de una zona con precipitación de bilis) <sup>23,25</sup>. Para su identificación más específica, se pueden realizar pruebas bioquímicas,

utilizando el método IMVIC, donde para *E. coli* los resultados serían: Indol (+), rojo de metilo (+), Voges – Proskauer (-) y citrato (-) <sup>22</sup>.

- Determinación de *Staphylococcus aureus*

El procedimiento es el mismo para la determinación de *E. coli*, diluirlo en caldo TSB; sin embargo, el medio de cultivo utilizado es el agar manitol salado e incubarlo a 37°C por 18- 72 horas. El crecimiento de colonias amarillas o blancas rodeadas de una zona amarilla, indica la presencia de *S. aureus*.<sup>12</sup>

- Determinación de *Pseudomonas aeruginosa*

Después de diluir en caldo TSB, se subcultiva en una placa de agar cetrimida de 30 – 35°C por 18-72 horas. Si hay un crecimiento de colonias indicaría la posible presencia de *Pseudomonas aeruginosa*. En Agar Mac Conkey genera colonias incoloras o blancas, indicando que no fermenta lactosa.<sup>12</sup>

- Determinación de *Salmonella sp.*

De la misma manera se procede para la determinación de *Salmonella* y el medio donde se subcultiva es el agar xilosa lisina desoxicolato de 30-35°C por 18-72 horas. El crecimiento de colonias bien desarrolladas de color rojo con o sin centro negro indica la presencia de *Salmonella*. Esta enterobacteria a diferencia de la *E. coli*, es Indol (-), rojo de metilo (+), Voges-Proskauer (-) y Citrato (+). <sup>12</sup>

- Determinación de *Candida albicans*

La muestra se diluye en el caldo Sabouraud Dextrosa, se incuba a una temperatura de 30 a 35°C por 3 a 5 días y se subcultiva en el agar Sabouraud y se incuba por un período de 24 - 48 horas. El crecimiento de colonias blancas se interpreta como la presencia de este patógeno.<sup>12</sup>



#### 4.2.4.2. Bacterias Aerobias

Son todas aquellas bacterias capaces de tener su desarrollo a una temperatura promedio de 30°C. La importancia de este grupo de bacterias, permite determinar en qué grado se encuentra contaminado un producto, alimento, objeto, o ambiente. El determinar el grado de contaminación puede ser un indicador para el valor comercial en un alimento, medidas higiénico- sanitarias en la preparación de un producto, la integridad de los ingredientes, la eficiencia en un proceso de esterilización, o también para estimar el tiempo de vida de un producto. En este grupo de bacterias, los principales géneros patógenos que se encuentran son<sup>16</sup>:

- *Escherichia*: perteneciente al grupo de las enterobacterias Gram negativas, suelen encontrarse en el tracto digestivo de los animales y el ser humano. Entre los principales problemas que producen son enfermedades gastrointestinales y de las vías urinarias. *Escherichia coli* es la que se encuentra implicada en la mayoría de enfermedades por este género.
- *Staphiloccocus*: Bacterias que suelen encontrarse en la piel y cavidades nasales de personas sanas. Puede provocar enfermedades desde pequeñas ampollas, problemas dérmicos, hasta poner en riesgo la vida, ocasionando neumonía, endocarditis, síndrome de shock tóxico (*S. aureus*), meningitis o sepsis.
- *Proteus*: perteneciente al grupo de las Gram negativas, en este género se encuentran bacterias causantes de infecciones urinarias
- *Enterobacter*: perteneciente al grupo de las enterobacterias Gram negativas, y suelen encontrarse a nivel entérico, son oportunistas y las infecciones que producen pueden ser por lo general a nivel de vías respiratorias y tracto urinario.
- *Clostridium*: Bacterias anaerobias Gram positivas, algunas presentan esporulación y con presencia de flagelo por lo que son móviles. Entre las especies patógenas son el *Clostridium botulinum* (generadoras del

botulismo), *Clostridium perfringens* (gangrena gaseosa) y *Clostridium tetani* (tétano).

#### **4.2.4.3. Hongos: Mohos y levaduras**

La población de las aproximadamente 100 000 especies, en su mayoría son saprofitas y unas 8000 pueden resultar patógenas para algunos vegetales y unas 100 pueden provocar enfermedades en el ser humano (ver Tabla 2)<sup>17</sup>. Entre estos últimos se encuentran algunos mohos, que pueden generar micosis, deterioro de los alimentos o medicamentos o incluso generar micotoxinas. Las levaduras, son también las principales agentes de deterioro de los alimentos. El principal efecto que produce es la alteración de las características organolépticas, disminución y desnaturalización en los factores nutricionales de los alimentos y también son capaces de producir enzimas que producen reacciones de ruptura estructural (lisis) que son fuertemente exotérmicas (con liberación de calor y gases como el metano además de otros gases inflamables)<sup>18</sup>.

**Tabla 2.** Factores de patogenicidad en hongos

FACTORES	ESPECIE	MUTANTE	VIRULENCIA
	<i>A. fumigatus</i>		
	<i>Rhizopus spp.</i>		
	<i>H. capsulatum</i>		
<b>Sideróforos</b>	<i>C. albicans</i>	inducido	no germina
	<i>S. schenckii</i>		
	<i>Trychophyton sp.</i>		
	<i>Penicillium sp.</i>		
<b>Cápsula</b>	<i>Cryptococcus</i>	espontáneo	reducida
	<i>neoformans</i>	inducido	
<b>Parasitismo intracelular</b>	<i>H. capsulatum</i>		
<b>Termotolerancia</b>	<i>H. capsulatum</i>	espontáneo	reducida
	<i>S. schenckii</i>	espontáneo	reducida
<b>Melanina</b>	<i>Exophiala dermatidis</i>	espontáneo	reducida
	<i>Aspergillus fumigatus</i>		

**Fuente:** Adaptado Hermsilla G (2008) <sup>17</sup>

#### 4.2.4.4. *Escherichia coli*

Es un bacilo Gram negativo, anaerobio facultativo perteneciente a la familia Enterobacteriaceae, cuyas características bioquímicas principales se indican en la Tabla 3<sup>19</sup>.

Esta bacteria se localiza en el intestino en los mamíferos y es considerada una bacteria de flora normal en el organismo, pero existen algunas variedades de cepas que pueden resultar patógenas y ocasionar enfermedades las cuales producen diversas manifestaciones clínicas, entre ellas, las más comunes son diarrea, problemas gastrointestinales y del tracto urinario<sup>19, 20</sup>.

Las cepas de *E. coli* patógenas se han dividido en seis grupos:

- *E. coli* Enterohemorrágica, también denominada como generadora de verotoxina o toxina similar a Shiga (EHEC o VTEC o STEC),
- *E. coli* Enterotoxigénica (ETEC)
- *E. coli* Enteroinvasiva (EIEC)
- *E. coli* Enteropatógena (EPEC)
- *E. coli* Enteroagregativa (EAEC)
- *E. coli* adherencia difusa (DAEC)

**Tabla 3.** Características de la *Escherichia coli*

<b>BIOQUÍMICA</b>	<b>%</b>
Oxidasa	0
Producción de indol	98
Rojo de metilo	99
Voges-Proskauer	0
Citrato de Simmons	1
H <sub>2</sub> S (TSI)	1
Hidrólisis de úrea	1
Malonato	0
Fenilalanina desaminasa	0
Lisina descarboxilasa	90
Arginina dihidrolasa	17
Ornitina descarboxilasa	65
Hidrólisis de gelatina	0
Fermentación	
Lactosa	95
Sacarosa	50
D- manitol	98
D- sorbitol	94
L- arabinosa	99
L- ramnosa	80
Maltosa	95
D- xilosa	95
trehalosa	98
D- manosa	98

**Fuente:** Adaptado de Rodriguez- Angeles (2002)<sup>19</sup>.

## **V. METODOLOGÍA**

### **5.1 Diseño de la investigación**

En el presente trabajo, se realizó el análisis de las muestras de jarabe de morfina y se determinó la calidad microbiológica del producto sin modificar su naturaleza, ni intervenir en ella.

La investigación tuvo un diseño descriptivo, pues buscó describir la calidad microbiológica del jarabe de morfina elaborado en el área de Farmacotecnia del HNERM.

Además, es de corte transversal, debido a que se analizó la carga microbiana de las muestras del jarabe de morfina en un solo tiempo y espacio definido.

### **5.2 Materiales**

#### **5.2.1. Muestra**

##### **Características fisicoquímicas**

Este preparado oficial es un líquido viscoso, blanquecino, sin olor, saborizante ni conservante.

##### **- Lugar de preparación**

El preparado fue elaborado en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, en el área de Farmacotecnia, perteneciente al departamento de Farmacia en condiciones asépticas.

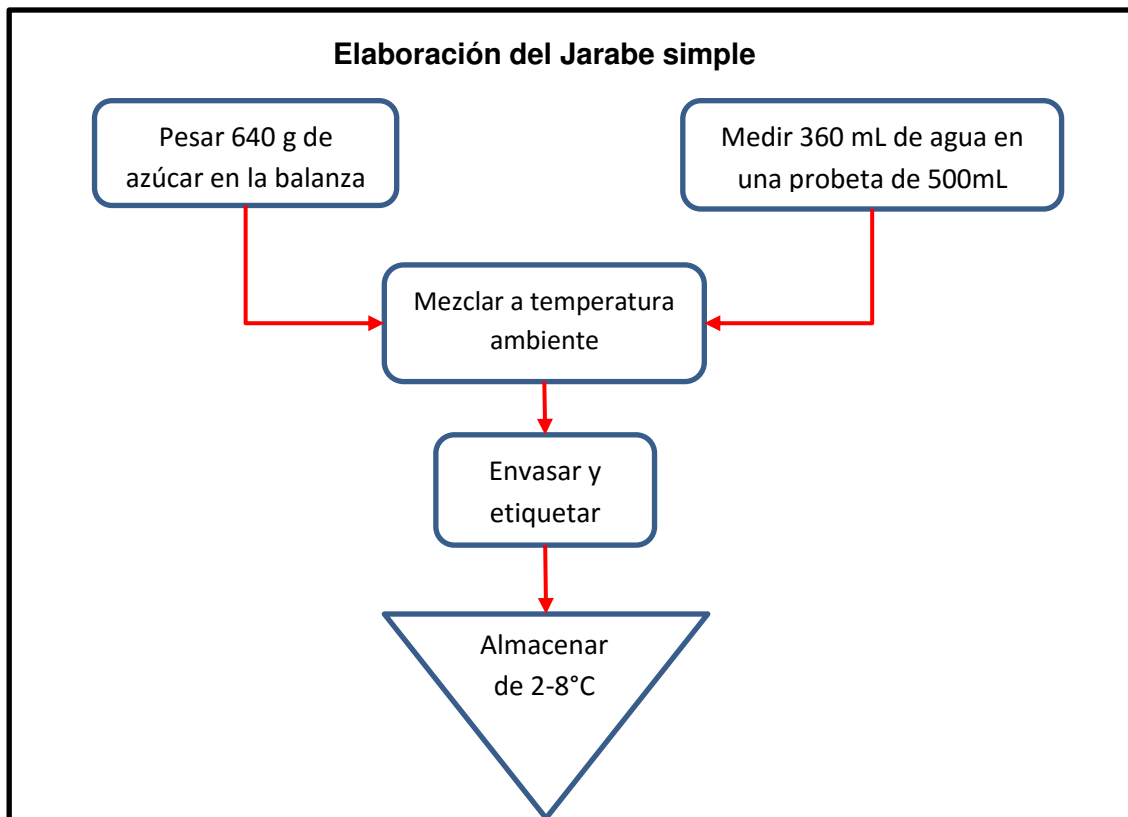
Primero se elabora el jarabe y se mantiene en refrigeración hasta su uso (Figura 1). El protocolo para la preparación del jarabe se muestra en la figura 2 y Anexo 2.

##### **- Composición y tamaño de lote**

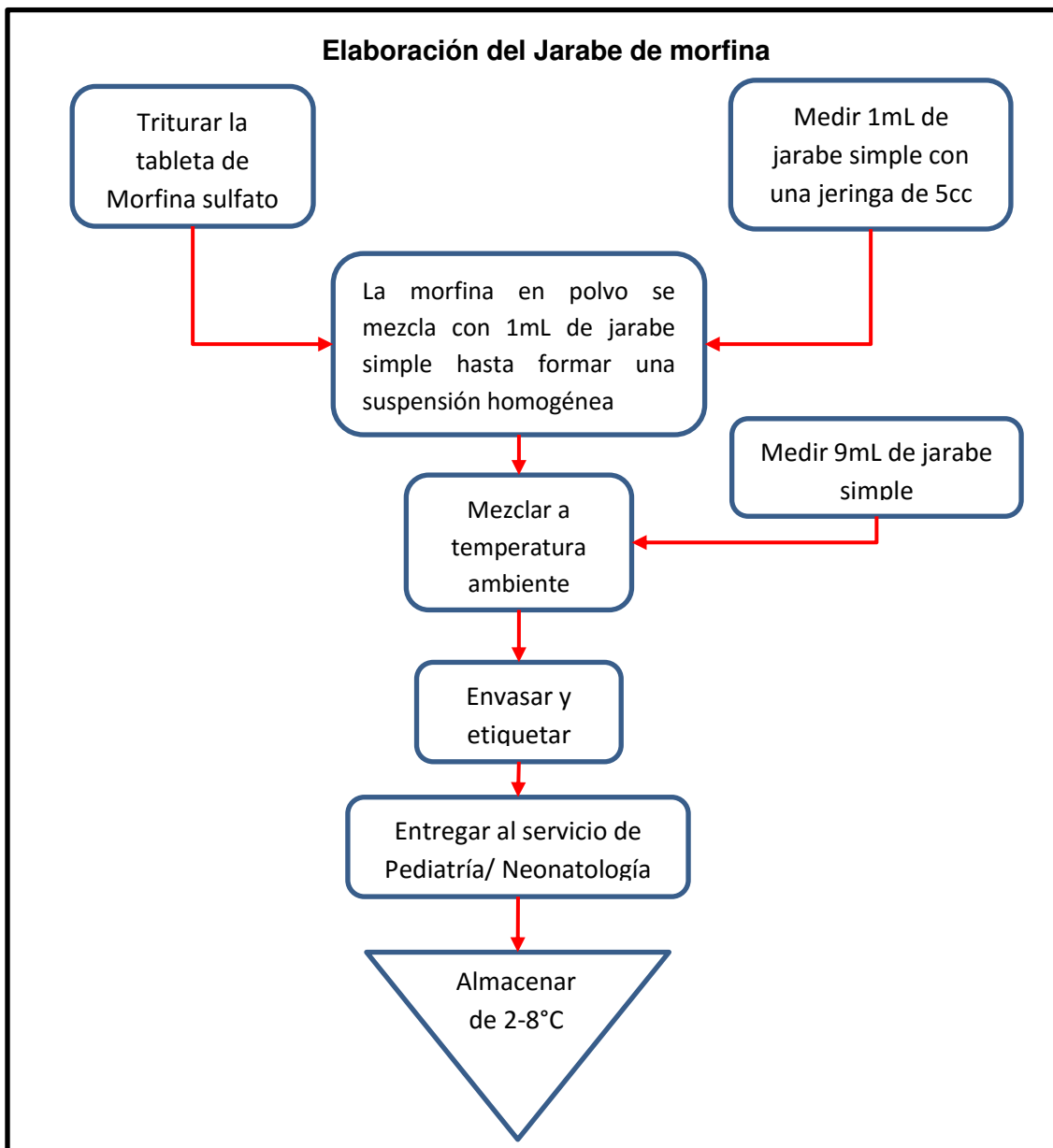
Sus componentes fueron a base de una tableta de Morfina sulfato 30mg y cantidad suficiente de 10mL de jarabe simple, con una concentración final de 3mg/mL. El preparado fue envasado en un frasco de vidrio ámbar, con un contenido neto de 10mL del producto; además las condiciones de conservación fueron en refrigeración, a una temperatura de 2-8°C.

### - Tamaño de lote

Cada lote elaborado tuvo un tamaño de muestra de 3 a 4 frascos de Jarabe de morfina, según sea el requerimiento de pacientes; además, debido a la naturaleza del principio activo, por ser fiscalizado, debe prepararse a base de solo una tableta de Morfina, para garantizar su correcto seguimiento y fiscalización (ANEXO 3), la concentración permite facilitar la administración en los neonatos y niños ya que las dosis terapéuticas son ínfimas (0.3mg/kg cada 4 horas).



**Figura 1.** Flujograma de la elaboración del jarabe simple en el área de Farmacotecnia.  
**Fuente:** Elaboración propia



**Figura 2.** Flujograma de la elaboración del jarabe de morfina en el área de Farmacotecnia. **Fuente:** Elaboración propia

### 5.2.2. Criterios en la toma de muestra

Por ser una sustancia fiscalizada, y por el tamaño de los lotes (3-4 frascos de 10mL), las muestras para el estudio fueron tomadas de 5 lotes de jarabe de morfina, de los cuales se tomó una muestra de 5 mL para realizar los análisis correspondientes, muestra que resulta representativa para el estudio.



**Tabla 4.** Datos generales de lotes de jarabes elaborados

<b>Muestra</b>	<b>Lugar de fabricación</b>	<b>Concentración</b>	<b>Fecha de elaboración</b>	<b>Fecha de caducidad</b>	<b>Lote</b>	<b>Cantidad (frascos)</b>
<b>1</b>	Área de Farmacotecnia / Departamento de Farmacia / HNERM	3mg/mL	16.06.2018	30.06.2018	180379EAV	3
<b>2</b>	Área de Farmacotecnia / Departamento de Farmacia / HNERM	3mg/mL	19.06.2018	03.07.2018	180391EAV	4
<b>3</b>	Área de Farmacotecnia / Departamento de Farmacia / HNERM	3mg/mL	23.06.2018	07.07.2018	180408EAV	4
<b>4</b>	Área de Farmacotecnia / Departamento de Farmacia / HNERM	3mg/mL	26.06.2018	10.07.2018	180426EAV	4
<b>5</b>	Área de Farmacotecnia / Departamento de Farmacia / HNERM	3mg/mL	17.07.2018	31.07.2018	180515EAV	3

### 5.3 Lugar y período de estudio

El presente estudio se realizó en el área de Farmacotecnia, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante la jefatura del área de la Q.F. Ruth Gil Yupanqui, quien supervisó la toma de muestras de jarabe de morfina autorizado por la Oficina de capacitación, investigación y docencia del HNERM (Anexo 2).

La información de la preparación se obtuvo durante el periodo de internado 2017, y la toma de muestras se realizó durante el período junio-julio 2018.

### 5.4 Métodos

#### 5.4.1 Toma de muestra

Las muestras fueron tomadas en tubos de ensayo con tapa rosca de 10mL previamente esterilizados por autoclave y transportados al laboratorio de Microbiología del segundo piso de la Facultad de Farmacia de la UNMSM manteniendo las condiciones de refrigeración (usando un cooler y gel pack congelado).

La muestra se recolectó con una pipeta de 5mL una vez envasados los frascos. De cada frasco se tomó 1,7mL en caso de tener 3 frascos por lote y 1,3mL cuando se produjeran 4 frascos por lote

**Tabla 5.** Fecha de toma de muestras y cantidad recolectada

<b>Muestras</b>	<b>Lote</b>	<b>Toma de muestras</b>	<b>Cantidad recolectada</b>
1	180379EAV	16/06/2018	5mL
2	180391EAV	19/06/2018	5mL
3	180408EAV	23/06/2018	5mL
4	180426EAV	27/06/2018	5mL
5	180515EAV	18/07/2018	5mL

#### **5.4.2 Preparación de la muestra**

Para la preparación de la muestra, se colocó 1 mL de ésta, en solución tamponada de sodio-peptona y se procedió a realizar las diluciones decimales, transfiriendo 1.0mL de la dilución inicial, a otro recipiente que contenga 9 veces el volumen del diluyente a una temperatura apropiada; por lo que se si se toma 1.0 mL de muestra en 9.0 mL de diluyente, se obtendrá la dilución 1:10. “Con estas diluciones se pretende encontrar el número de microorganismos por unidad de volumen, hasta asegurar que después de la incubación se obtenga un resultado cuantificable, esto se logrará después de realizar tantas diluciones decimales seriadas como sea necesario, en el mismo diluyente”.<sup>26</sup>

#### **5.4.3 Análisis organoléptico**

Previo a los análisis microbiológicos se realizó el análisis organoléptico de la muestra, identificando olor, sabor, color y presencia de partículas, durante el tiempo de vida del jarabe (a los 0, 7 y 14 días).<sup>3</sup>

**Olor:** Se analizó el olor en comparación con una muestra de referencia a los 0, 7 y 14 días.

**Sabor:** Se comparó el sabor con una muestra de referencia a los 0, 7 y 14 días.

**Color y presencia de partículas:** Se analizó por observación directa, comparándola con una muestra de referencia recién elaborada y con un fondo blanco, a los 0, 7 y 14 días.

#### **5.4.4 Recuento total de microorganismos aerobios**

Para esta prueba se utilizó el método de siembra por inmersión, se procedió a colocar, con una micropipeta, 1mL de las diluciones en las placas Petri y agregar el medio de cultivo (Agar Trypticase de Soya, TSA por sus siglas en inglés) que se encontraba en una temperatura no mayor a 45°C. Luego, se

mezcló y se dejó incubar por 48 horas a 37°C; y se realizó el conteo de las colonias.<sup>26</sup>

La prueba se realizó por duplicado y comparándola con un control para certificar que el crecimiento no era por una contaminación del medio de cultivo y evitar falsos positivos en el resultado.

#### **5.4.5 Recuento total de hongos filamentosos y levaduras**

Se utilizó la siembra por inmersión, donde se procedió a colocar, con una micropipeta, 1 mL de las diluciones en las placas Petri y agregar el medio de cultivo Agar Sabouraud (SAB) que previamente se esterilizó en autoclave. Luego de homogenizar, se colocó en la estufa a una temperatura de 37°C y se deja incubar por 5 días (Figura 5). Pasado el tiempo, se realizó el conteo de las colonias correspondientes a hongos filamentosos y levaduras.<sup>26</sup>

La prueba se realizó por duplicado y comparándola con un control para certificar que el crecimiento no era por una contaminación del medio de cultivo y evitar falsos positivos en el resultado.

#### **5.4.6 Estudio de *Escherichia coli***

Según la USP-41, los productos farmacéuticos no estériles, como soluciones orales, no deben tener presencia de *E. coli*; por lo que la prueba se realizó para determinar presencia o ausencia de este microorganismo.

##### **- Determinación de *Escherichia coli***

Se tomó 1 mL de muestra y se diluyó en la concentración de  $10^{-1}$ . De esta dilución se colocó 1 mL en caldo Tripticasa de Soya (TSB), se incubó por 48 horas a 37°C y se procedió a sembrar en el agar Mc Conkey, al igual que el TSB (48 horas, 37°C). Para la identificación correcta de la *E. coli*, se procedió a realizar una prueba bioquímica del rojo de metilo a aquellas placas donde se obtuvieron las colonias rojas. Esta prueba cualitativa se realizó comparándola con un control para certificar que el crecimiento no era por una contaminación del medio de cultivo y evitar falsos positivos en el resultado.

En las placas que presentaron crecimiento, se tomó una colonia de cada placa y se realizó la prueba del rojo de metilo, donde se colocó una colonia

de cada muestra en el tubo, y se incubó por 48 horas a 37°C, se agregó el reactivo del rojo de metilo y se observó, si había o no, un cambio de coloración.

## **5.5 Análisis de datos**

Los datos obtenidos durante el análisis fueron procesados utilizando el programa Microsoft Excel y Minitab®.

Las variables cuantitativas, como los resultados en el recuento microbiano, se realizaron en tablas y gráficas. Además, se realizó el análisis de varianza (ANOVA), para evaluar las diferencias entre las muestras y también la prueba de Tukey con intervalo de confianza 95%.

## VI. RESULTADOS

### 6.1. Características organolépticas

**Tabla 6.** Características organolépticas vs Tiempo

Tiempo	Lote	Muestra	Color	Olor	Sabor	Partículas extrañas
Inicio	180379EAV	Muestra 1	Blanquecino	Inoloro	Amargo	Ausencia
	180391EAV	Muestra 2	Blanquecino	Inoloro	Amargo	Ausencia
	180408EAV	Muestra 3	Blanquecino	Inoloro	Amargo	Ausencia
	180426EAV	Muestra 4	Blanquecino	Inoloro	Amargo	Ausencia
	180515EAV	Muestra 5	Blanquecino	Inoloro	Amargo	Ausencia
1 semana	180379EAV	Muestra 1	Amarillo tenue	Inoloro	Amargo	Ausencia
	180391EAV	Muestra 2	Blanquecino	Inoloro	Amargo	Ausencia
	180408EAV	Muestra 3	Blanquecino	Inoloro	Amargo	Ausencia
	180426EAV	Muestra 4	Amarillo tenue	Inoloro	Amargo	Ausencia
	180515EAV	Muestra 5	Amarillo tenue	Inoloro	Amargo	Ausencia
2 semanas	180379EAV	Muestra 1	Amarillo tenue	Inoloro	Amargo	Ausencia
	180391EAV	Muestra 2	Blanquecino	Inoloro	Amargo	Ausencia
	180408EAV	Muestra 3	Amarillo tenue	Inoloro	Amargo	Ausencia
	180426EAV	Muestra 4	Ámbar	Inoloro	Amargo	Ausencia
	180515EAV	Muestra 5	Ámbar	Inoloro	Amargo	Ausencia

## 6.2. Recuento total de microorganismos aerobios (RTMA)

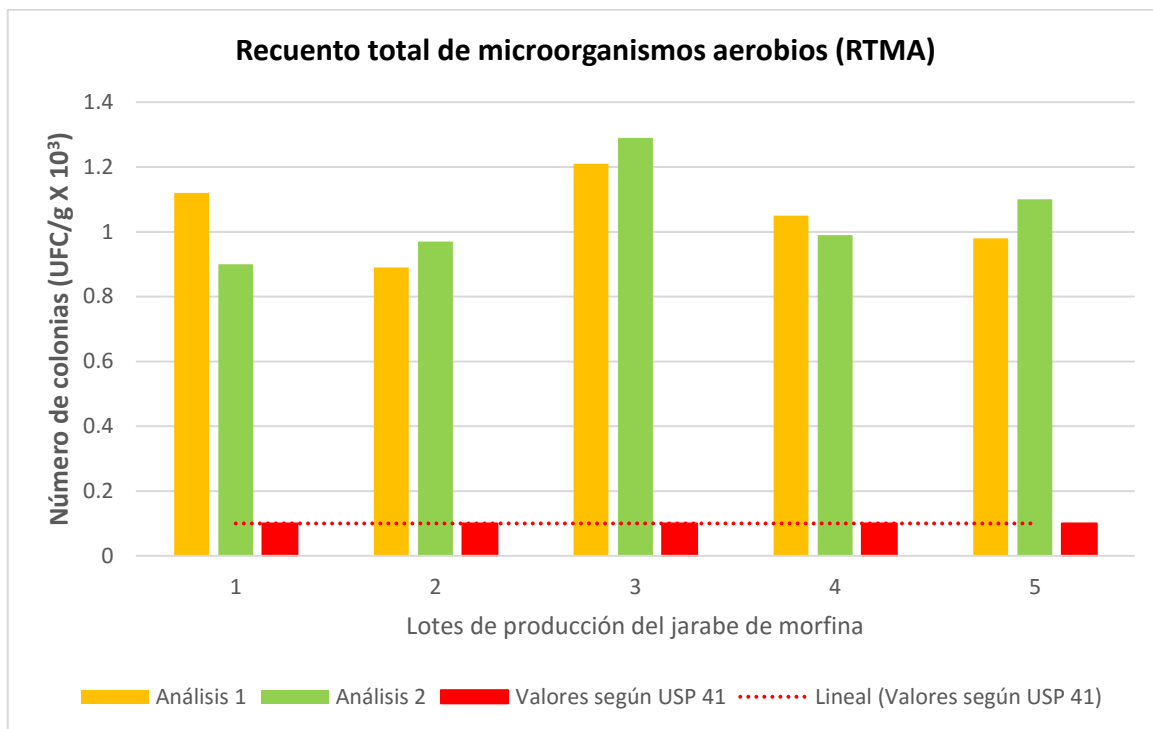
En el recuento total de microorganismos aerobios, en el agar soya tripticasa (TSA), las muestras analizadas revelaron un elevado conteo de estos microorganismos como se aprecia en la Tabla 7.

La mayor carga microbiana se presentó en la muestra 3 ( $1,29 \times 10^3$  UFC/g) y la muestra con menor valor fue la correspondiente a la muestra 2 ( $0,89 \times 10^3$  UFC/g) (Figura 3); así también, el recuento promedio obtenido de las muestras fue de  $1,05 \pm 0.13 \times 10^3$  UFC/g (Tabla 7).

**Tabla 7.** Recuento de microorganismos aerobios (RTMA)

Muestra	Control (UFC/g)	Análisis 1 (UFC/g)	Análisis 2 (UFC/g)	Resultado promedio (UFC/g)
1	0	$1,12 \times 10^3$	$0,90 \times 10^3$	$1,01 \times 10^3 \pm 0.16^a$
2	0	$0,89 \times 10^3$	$0,97 \times 10^3$	$0,93 \times 10^3 \pm 0.57^a$
3	0	$1,21 \times 10^3$	$1,29 \times 10^3$	$1,25 \times 10^3 \pm 0.06^a$
4	0	$1,05 \times 10^3$	$0,99 \times 10^3$	$1,02 \times 10^3 \pm 0.04^a$
5	0	$0,98 \times 10^3$	$1,10 \times 10^3$	$1,04 \times 10^3 \pm 0.08^a$

(a) El superíndice indica que no hubo diferencias significativas entre las muestras



**Figura 3.** Histograma de barras del RTMA. La Línea roja representa el límite establecido según USP 41, con esto se evidencia que los valores analizados superan las especificaciones ( $1 \times 10^2$  UFC/g)

Se analizó la variabilidad de las muestras con un análisis de varianza (ANOVA).

**Tabla 8.** Análisis de varianza de un factor (RTMA)

Análisis de varianzas						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	0.114	4	0.0285	3.59848	0.09637	5.19217
Dentro de los grupos	0.0396	5	0.00792			
Total	0.1536	9				

$$F_{0.95}^{4,5} = 5.19217 > F: 3.59848$$

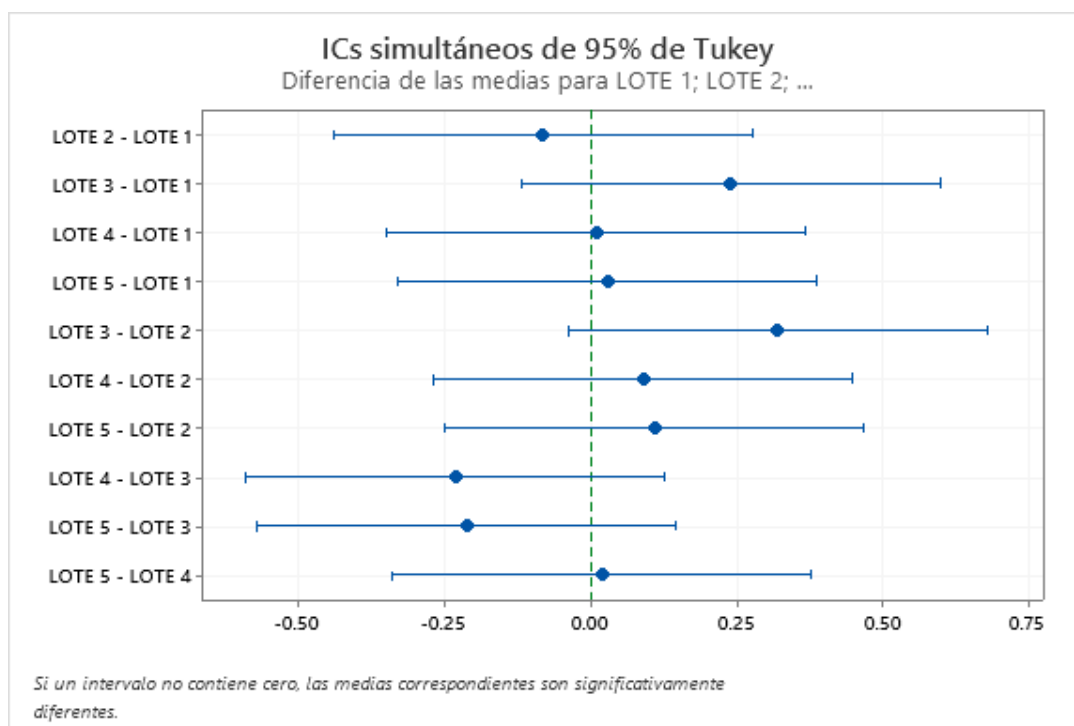
Siendo la F calculada menor que la F de la tabla, se expresa que NO existen diferencias significativas entre las muestras analizadas



**Tabla 9.** Prueba de comparaciones múltiples de Tukey (en RTMA)

Diferencia de niveles	Diferencia de las medias	EE de diferencia	IC de 95%	Valor T	Valor p ajustado
LOTE 2 - LOTE 1	-0.0800	0.0890	(-0.4368; 0.2768)	-0.90	0.886
LOTE 3 - LOTE 1	0.2400	0.0890	(-0.1168; 0.5968)	2.70	0.185
LOTE 4 - LOTE 1	0.0100	0.0890	(-0.3468; 0.3668)	0.11	1.000
LOTE 5 - LOTE 1	0.0300	0.0890	(-0.3268; 0.3868)	0.34	0.996
LOTE 3 - LOTE 2	0.3200	0.0890	(-0.0368; 0.6768)	3.60	0.074
LOTE 4 - LOTE 2	0.0900	0.0890	(-0.2668; 0.4468)	1.01	0.841
LOTE 5 - LOTE 2	0.1100	0.0890	(-0.2468; 0.4668)	1.24	0.736
LOTE 4 - LOTE 3	-0.2300	0.0890	(-0.5868; 0.1268)	-2.58	0.209
LOTE 5 - LOTE 3	-0.2100	0.0890	(-0.5668; 0.1468)	-2.36	0.263
LOTE 5 - LOTE 4	0.0200	0.0890	(-0.3368; 0.3768)	0.22	0.999

Nivel de confianza individual = 98.98%



**Figura 4.** Prueba de comparaciones múltiples de Tukey (en RTMA)

En la tabla 8, ningún valor p es menor a 0.05 por lo que no existen diferencias significativas entre las muestras analizadas.

### 6.3. Recuento total combinado de hongos y levaduras (RTCHL)

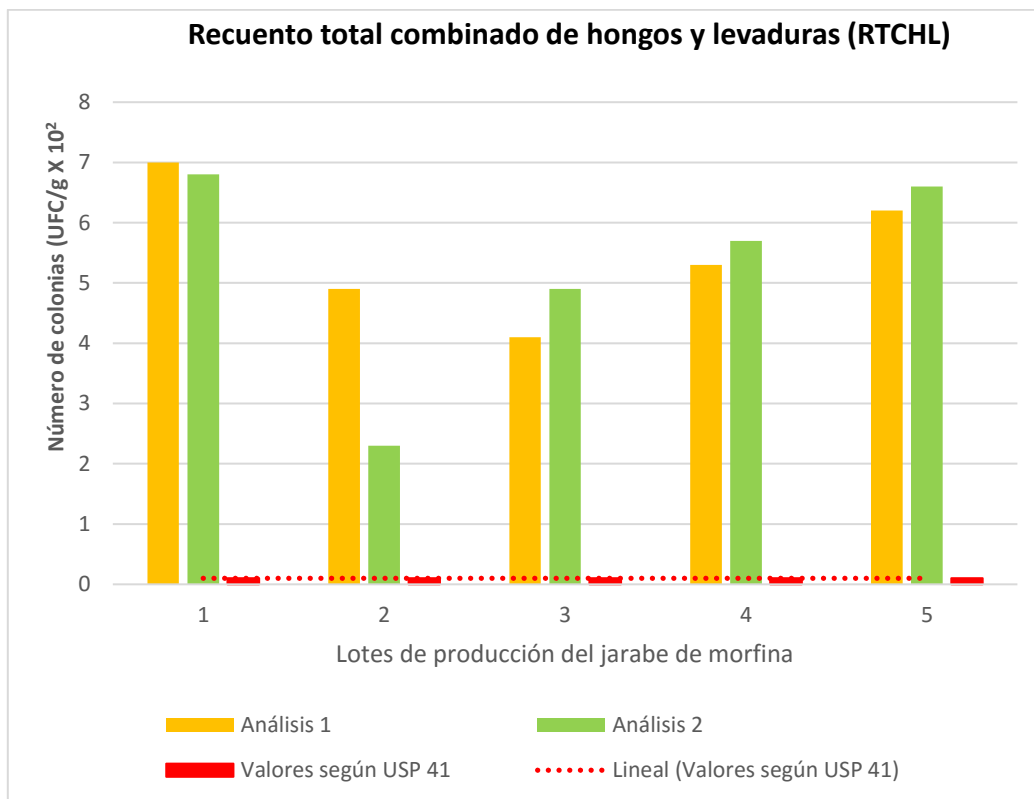
En este recuento se consideraron todas las colonias formadas en el agar Sabouraud, las muestras analizadas presentaron un elevado recuento de estos microorganismos como se aprecia en la Tabla 8.

La mayor carga se presentó en la muestra 1 ( $7 \times 10^2$  UFC/g) y la muestra con menor valor (Figura 5), fue la correspondiente a la muestra 2 ( $2.30 \times 10^2$  UFC/g); así también, el recuento promedio obtenido de las muestras fue de  $5,38 \pm 1,81 \times 10^2$  UFC/g, como lo muestra la Tabla 8.

**Tabla 10.** Recuento total combinado de hongos y levaduras

<b>Muestra</b>	<b>Control (UFC/g)</b>	<b>Análisis 1 (UFC/g)</b>	<b>Análisis 2 (UFC/g)</b>	<b>Resultado Promedio (UFC/g)</b>
1	0	$7,00 \times 10^2$	$6,80 \times 10^2$	$6,90 \times 10^2 \pm 0,14^a$
2	0	$4,90 \times 10^2$	$2,30 \times 10^2$	$2,10 \times 10^2 \pm 1,84^a$
3	0	$4,10 \times 10^2$	$4,90 \times 10^2$	$4,50 \times 10^2 \pm 0,57^a$
4	0	$5,30 \times 10^2$	$5,70 \times 10^2$	$5,50 \times 10^2 \pm 0,28^a$
5	0	$6,20 \times 10^2$	$6,60 \times 10^2$	$6,40 \times 10^2 \pm 0,28^a$

(a) El superíndice indica que no hubo diferencias significativas entre las muestras



**Figura 5.** Histograma de barras del RTCHL. La línea roja representa el límite establecido según USP 41, con esto se evidencia que los valores analizados superan las especificaciones ( $1 \times 10^1$  UFC/g).

Se analizó la variabilidad de las muestras con un análisis de varianza (ANOVA):

**Tabla 11.** Análisis de varianza de un factor (en RTCHL)

Análisis de varianza						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	14.616	4	3.654	4.70876	0.05997	5.19217
Dentro de los grupos	3.88	5	0.776			
Total	18.496	9				

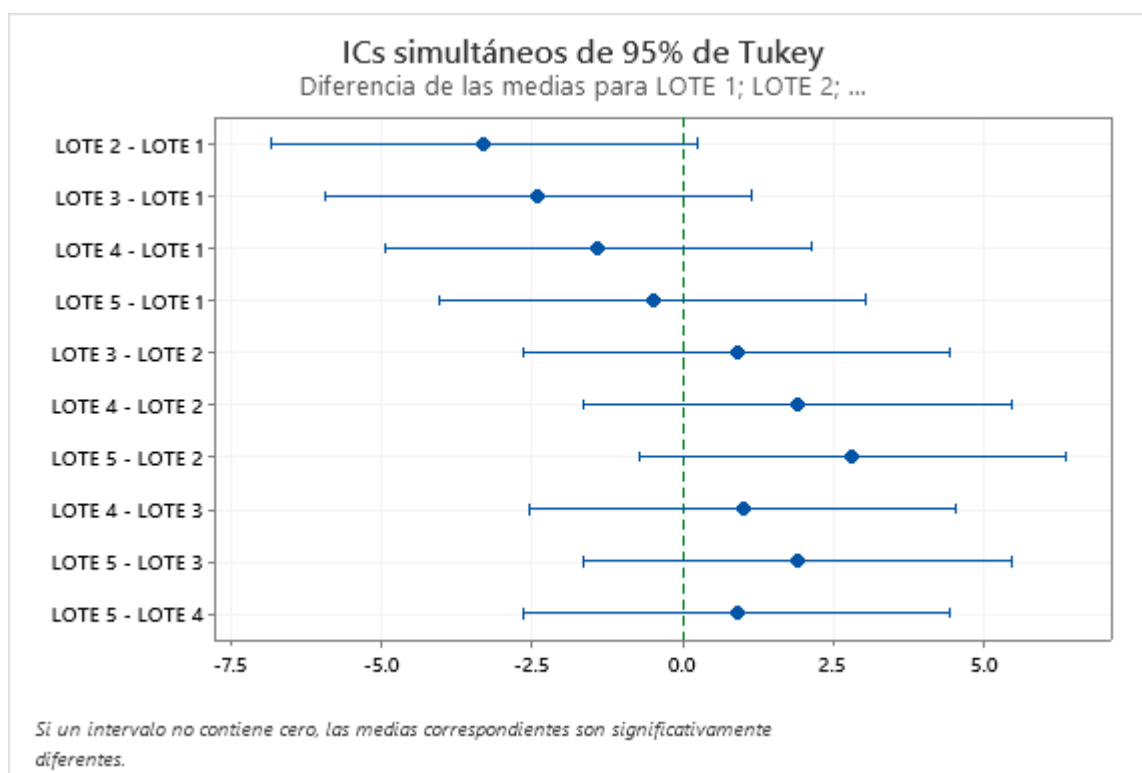
$$F_{0.95}^{4,5} = 5.19217 > F: 4.70876$$

Siendo la F calculada menor que la F de la tabla, se expresa que NO existen diferencias significativas entre las muestras analizadas

**Tabla 12.** Prueba de comparaciones múltiples de Tukey (en RTCHL)

Diferencia de niveles	Diferencia de las medias	EE de diferencia	IC de 95%	Valor T	Valor p ajustado
LOTE 2 - LOTE 1	-3.300	0.881	(-6.832; 0.232)	-3.75	0.064
LOTE 3 - LOTE 1	-2.400	0.881	(-5.932; 1.132)	-2.72	0.180
LOTE 4 - LOTE 1	-1.400	0.881	(-4.932; 2.132)	-1.59	0.559
LOTE 5 - LOTE 1	-0.500	0.881	(-4.032; 3.032)	-0.57	0.975
LOTE 3 - LOTE 2	0.900	0.881	(-2.632; 4.432)	1.02	0.836
LOTE 4 - LOTE 2	1.900	0.881	(-1.632; 5.432)	2.16	0.325
LOTE 5 - LOTE 2	2.800	0.881	(-0.732; 6.332)	3.18	0.113
LOTE 4 - LOTE 3	1.000	0.881	(-2.532; 4.532)	1.14	0.785
LOTE 5 - LOTE 3	1.900	0.881	(-1.632; 5.432)	2.16	0.325
LOTE 5 - LOTE 4	0.900	0.881	(-2.632; 4.432)	1.02	0.836

Nivel de confianza individual = 98.98%



**Figura 6.** Prueba de comparaciones múltiples de Tukey (en RTCHL)

En la tabla 12, ningún valor p es menor a 0.05 por lo que no existen diferencias significativas entre las muestras analizadas.

#### 6.4. Presencia de *E. coli*

a) *Escherichia coli*: se evidenciaron en 3 placas el crecimiento de colonias, cuya morfología era redonda, de color rosado, sin halo de precipitación.

**Tabla 13.** Determinación de *E. coli*

N° Muestra	Control	Análisis 1	Análisis 2
1	No se evidenció crecimiento	Ausencia	Ausencia
2	No se evidenció crecimiento	Ausencia	Ausencia
3	No se evidenció crecimiento	Ausencia	Ausencia
4	No se evidenció crecimiento	Ausencia	<b>Presencia</b>
5	No se evidenció crecimiento	<b>Presencia</b>	<b>Presencia</b>

#### Prueba de rojo de metilo

Para el análisis y determinación de *E. coli*, en las placas donde existió crecimiento, se realizó la prueba de rojo de metilo, donde para las tres muestras (una de la muestra 4 y dos de la muestra 5) se observó un resultado negativo, donde no se evidenció el cambio de coloración.

**Tabla 14.** Resultados de prueba de rojo de metilo para identificación de *E. coli*

Muestra	Características	Resultado	Interpretación
4 (Análisis 2)	Amarillo (Sin cambio de coloración)	RM (-)	Coliforme, negativo para <i>E. coli</i>
5 (Análisis 1)	Amarillo (Sin cambio de coloración)	RM (-)	Coliforme, negativo para <i>E. coli</i>
5 (Análisis 2)	Amarillo (Sin cambio de coloración)	RM (-)	Coliforme, negativo para <i>E. coli</i>

## VII. DISCUSIÓN

El conocimiento de la calidad microbiana y la contaminación microbiana de los productos farmacéuticos ha sido ampliamente estudiado, tanto a nivel nacional como internacional, siendo los productos de uso parenteral y ocular aquellos que deben cumplir con requisitos más estrictos por el hecho de ser necesariamente estériles. Así también, otras formas farmacéuticas no estrictamente estériles (vía oral, tópica, nasal, vaginal, etc.) son fabricadas con ingredientes que podrían ser substratos adecuados para el crecimiento de los microorganismos. Las preparaciones farmacéuticas pueden contaminarse con diversos microorganismos, como hongos filamentosos, levaduras y bacterias.

En un centro hospitalario de gran complejidad, las preparaciones farmacéuticas deben considerar diversos factores como: la infraestructura, la tecnología o equipamiento, el agua, los operadores, el aire, y el material de envase; los cuales son potenciales fuentes de contaminación <sup>28</sup>.

Otro factor importante es el recurso humano, pues se ha demostrado que el personal libera a su alrededor entre 1000 a 10 000 bacterias por minuto<sup>29</sup>. Sin embargo, a pesar de todos estos parámetros a considerar, actualmente los estudios de estabilidad en preparados farmacéuticos son escasos<sup>2</sup>.

Hasta la fecha, en el mercado peruano, no se comercializa la forma farmacéutica del jarabe de morfina, por tal motivo, el Hospital Rebagliati elabora ese preparado en el área de Farmacotecnia sin tener conocimiento del periodo de estabilidad física, ni microbiológica. Teniendo en consideración lo anterior, el presente trabajo determinó la calidad microbiológica del jarabe de morfina, siguiendo el método del recuento microbiano según como indica la USP 41.

En el desarrollo del estudio, según la Tabla 7, el promedio de la carga microbiológica para aerobios, de las muestras de jarabe de morfina, fue de  $1.05 \pm 0.13 \times 10^3$  UFC/g, lo que indica que se encuentra fuera de los parámetros establecidos por la normativa vigente ( $<1 \times 10^2$  UFC/g).

La proliferación de bacterias aerobias puede ser indicador de contaminación por manipulación, estado de descomposición, o problemas relacionados a la conservación del producto (temperatura y tiempo de almacenamiento), aunque este último no se incluye entre los factores causales, pues la toma de muestras fue la misma fecha de su preparación para las muestras 1,2 y 3<sup>22</sup>.

La contaminación por bacterias aerobias, puede generar diversas enfermedades, y en un ambiente hospitalario, la presencia de estos organismos ejerce un papel determinante. Garro, en el 2014, mencionó que entre los años 2012-2013, han reportado al “Sistema de notificación de Infecciones intrahospitalarias (IIH)” 247 EESS procedentes de las 33 DISA/DIRESA/GERESA del país; de los cuales 16 (7%) pertenecen a Essalud <sup>30</sup>.

Entre las bacterias más comunes en un ambiente hospitalario se encuentran los cocos, bacilos Gram (+) y Gram (-), entre los cuales destacan *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Legionella pneumopila*, *Bacillus sp.*; además, en preparados de fórmulas enterales, se han reportado también, contaminación por coliformes <sup>31, 32</sup>.

Entre las muestras analizadas para la determinación de aerobias, se analizó su variabilidad según ANOVA (ver Tabla 7), obteniendo  $F=3.59848$  (según tabla ANOVA  $F_{0.95}=5.19217$ ; IC: 95%), lo que expresa que no existen diferencias significativas entre la calidad microbiológica de las muestras analizadas. Además, esto se corroboró por el método de comparaciones en parejas de Tukey, con un intervalo de confianza de 95%, donde se concluyó que las muestras no presentan diferencias significativas entre sus valores.

El que las muestras no presenten diferencias significativas entre ellas, explica que la elaboración de las formulaciones ha sido semejante en todas las muestras, en método y en circunstancias (factores ambientales y humanos), lo que se observó durante la toma de muestras.

Para el recuento promedio total de hongos y levaduras, el valor promedio obtenido fue de  $5.38 \pm 1.81 \times 10^2$  UFC/g, estos valores se encontraron fuera del límite que rige la USP-41 ( $<1 \times 10$  UFC/g) (Tabla 10). Entre las muestras analizadas para el recuento total combinado de hongos y levaduras, se analizó su variabilidad según ANOVA (ver

Tabla 11), obteniendo  $F=4.7087$  (según tabla ANOVA  $F_{0.95}= 5.19217$ ; IC 95%); siendo menor al  $F_{0.95}$ , lo que expresa que no existen diferencias significativas entre las muestras analizadas. Así también, se corroboró con el método de comparaciones en parejas de Tukey, con un intervalo de confianza de 95%, donde se demostró que las muestras no son significativamente diferentes.

Los hongos filamentosos, son microorganismos cosmopolitas, muchos de ellos clasificados como patógenos oportunistas para humanos, pero que además bajo ciertas condiciones pueden producir metabolitos tóxicos, denominados micotoxinas, las cuales, en su mayoría, son agentes inmunosupresores y algunas son carcinógenos, hepatotoxinas, nefrotoxinas y neurotoxinas. La presencia de hongos en un medicamento puede generar descomposición, cambios organolépticos y putrefacción del mismo<sup>33</sup>; lo que también se demuestra en la tabla 6, donde se ve el cambio de color en 4 muestras de jarabe. Loyola (2016), obtuvo parecidos resultados en la estabilidad organoléptica, donde cambia el olor y el sabor a la suspensión de captopril al día 14 y 28 respectivamente<sup>3</sup>. Alejandro (2018) obtuvo 10 de 24 jarabes de origen natural que excedieron los límites establecidos por USP 39, tanto para aerobios (con el mayor recuento obtenido de  $5 \times 10^4$  UFC/mL), como mohos y levaduras ( $3,5 \times 10^2$  UFC/mL)<sup>34</sup>.

En ambientes hospitalarios, los hongos filamentosos como el *Aspergillus spp.* (*A. niger*, *A. fumigatus*, *A. flavus*), *Scedosporium sp.* y las levaduras, como la *Candida sp.* y *Rhodotorula sp.* son los microorganismos fúngicos más relevantes y los principales por su patogenicidad, es por eso su importancia en el estudio<sup>29, 31</sup>.

Para el análisis de los patógenos específicos, la USP-41, sólo considera necesario, para productos no estériles acuosos, confirmar la ausencia de *E. coli*. Por lo que se realizó un cultivo en Agar MacConkey como prueba cualitativa, donde solo 3 placas evidenciaron crecimiento, las correspondientes a la muestra 4 (análisis 1) y las muestras 5 (análisis 1 y 2), como se observa en la tabla 10.

Si bien, hubo crecimiento en las placas de agar MacConkey, no indica que las bacterias sean *E. coli*; sino podría ser, cualquier bacteria Gram (-) fermentadora de lactosa<sup>25</sup>.



Para demostrar efectivamente la ausencia de *E. coli*, se realizó la prueba del rojo de metilo, donde si hubiera presencia de *E. coli*, el medio viraría a color rojo, puesto que puede metabolizar los azúcares por vía ácido-mixta; en este sentido, en presencia de *E. coli*, el medio de Clark y Lubs junto con el indicador rojo de metilo, daría una solución roja o roja intensa, ya que según la bibliografía (Tabla 2), la bacteria da un 99% de respuesta frente a esta prueba bioquímica<sup>35, 36</sup>. Sin embargo, en el estudio los tubos se mantuvieron de color amarillo pálido, lo que indicaría un resultado negativo (Tabla 11). Se concluye que no creció *Escherichia coli*; sin embargo, eso no descarta que existieran bacterias coliformes fermentadoras de lactosa puesto que evidenció crecimiento en el agar MacConkey (Tabla 10), esto también se puede evidenciar con la Tabla 12, en la cual observamos que la muestra 4 y 5 son aquellas que evidencian un cambio en la coloración; además, puede tener relación con la fecha de recolección de la muestra (Tabla 5), ya que tanto su recolección como su análisis, no fue el mismo día como en las tres primeras muestras.

Por otro lado, para analizar algunas causas principales del resultado de la calidad microbiológica del jarabe de morfina, el “Manual de las Buenas Prácticas de Manufactura”, establece criterios a tener en consideración como lo son: el personal, las instalaciones, los equipos, materiales, insumos, el proceso o metodología, el control de calidad y el almacenamiento. Cada uno de estos puntos debe cumplir con requisitos mínimos para garantizar que las preparaciones se elaboren conforme a la normativa<sup>37</sup>.

En lo que concierne a instalaciones, el área de Farmacotecnia del HNERM, cuenta con las áreas delimitadas, se realiza la limpieza por parte del personal encargado tres veces al día (en horario donde los técnicos no se encuentran en actividades), se cuenta con el proceso estandarizado, y para el almacenamiento del jarabe, se coloca en el refrigerador a una temperatura entre 2-8°C, de éste se realiza el control de temperatura dos veces por día. Sin embargo, aunque sea un ambiente destinado exclusivamente a productos del área se debe considerar realizar un control microbiológico ambiental, como Rodríguez-Miranda y colaboradores indican que la actividad de los hospitales genera impactos ambientales, por lo que es necesario una

gestión donde se incluya todas las actividades de control ambiental dentro del hospital o institución de salud<sup>38, 39</sup>.

En lo relacionado a materia prima, el jarabe de morfina se elabora a partir de tabletas de morfina, y jarabe simple (agua destilada y azúcar). Un factor potencial de la contaminación del jarabe de morfina puede ser el jarabe simple, ya que se utiliza un azúcar comercial sin refinar; en diversos estudios, se determina que preparados con azúcar presentan un recuento de aerobios y mohos y levaduras; además el jarabe de morfina no contiene preservantes, lo que permitiría la proliferación de esos agentes contaminantes<sup>40, 41</sup>.

Otro factor potencial, que explicaría el elevado recuento de agentes contaminantes, y el cual muchos autores sustentan, es el recurso humano. Desde la falta o mal empleo de elementos de bioseguridad (guantes de látex pre-empolvados, gorros, mascarilla, chaleco descartable, pantalón descartable y mandilones), lavado de manos, desinfección de superficies, manipulación de antisépticos y desconocimiento de las BPM no se conseguirá obtener un producto de calidad<sup>40, 42-44</sup>.

Raimundo, en un estudio de revisión menciona que se ha demostrado, desde la primera mitad del siglo XIX, que el correcto lavado de manos puede evitar infecciones en el paciente, por lo que se debe implementar una capacitación resaltando la importancia del uso de los equipos de bioseguridad y el lavado de manos<sup>45, 46</sup>.

Actualmente no existen notificaciones de infecciones cuya causa se haya reportado que sea del jarabe de morfina; sin embargo, esto puede deberse a que los pacientes tratados con morfina se encuentran en las áreas de Cuidados Intensivos Pediátrico y Neonatal y se encuentran con una terapia antibiótica acompañada<sup>44</sup>.

En el estudio no se consideró realizar un análisis de cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC, por sus siglas en inglés high performance liquid chromatography); pues existen cuatro estudios donde analizaron la estabilidad de soluciones orales de morfina con el método del HPLC, determinando una estabilidad de 35 - 60 días promedio manteniéndolo en condiciones normales, entre una temperatura de 4 -23°C

47- 50.

## VIII. CONCLUSIONES

- El análisis organoléptico del jarabe de morfina no presentó variación en olor y sabor a los 0, 7 y 14 días, solo presentó variación en el color en la primera y segunda semana, virando desde blanquecino a un color ámbar (muestra 4 y 5) y amarillo tenue (muestra 1 y 3).
- El recuento total de microorganismos aerobios (RTMA) en el jarabe de morfina elaborado en el HNERM fue un promedio de  $1,05 \pm 0,13 \times 10^3$  UFC/g ( $F_{0.95}=3,59848$ , IC: 95%); el cual se encontró fuera del límite permitido por la USP 41 ( $1 \times 10^2$  UFC/g).
- El recuento Total Combinado de Hongos filamentosos y levaduras (RTCHL) dando un resultado promedio de  $5,38 \pm 1,81 \times 10^2$  UFC/g ( $F_{0.95}= 4,7087$ , IC: 95%), los cuales se encuentran por encima de las especificaciones según USP 41( $1 \times 10^1$  UFC/g).
- En el jarabe de morfina hubo ausencia de *E. coli*.

## **IX. RECOMENDACIONES**

El presente estudio permite dar las siguientes recomendaciones:

- Realizar más estudios que complementen la investigación desarrollada y hacer un seguimiento de la calidad del producto para garantizar que el medicamento sea seguro para los pacientes.
- Implementar un sistema de mejora de evaluación de materias primas y solicitar fichas técnicas para todos los insumos que formen parte del medicamento, incidiendo principalmente sobre el azúcar.
- Implementar un plan de capacitación de Buenas Prácticas de Manufactura al personal técnico y profesional del área de Farmacotecnia.

## X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alonso-Herreros JM, Berisa-Prado S, Cañete-Ramírez C, Dávila Pousa C, Flox-Benítez MP y col. La farmacotecnia hospitalaria frente a la COVID-19. [Página Web] Farmacia Hospitalaria; 2020 [Acceso el 20 agosto del 2020]. 44(1):50. Disponible en:  
[https://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/index.php/fh/article/view/11492\\_bueno](https://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/index.php/fh/article/view/11492_bueno)
2. Mejía NG. Estabilidad de la fórmula magistral de omeprazol 20mg/5mL suspensión oral. Ayacucho -2016. [Página Web] Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga; 2018. [Acceso el 7 de enero del 2020] Disponible en:  
[http://repositorio.unsch.edu.pe/bitstream/handle/UNSCH/2628/TESIS%20Far486\\_Mej.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://repositorio.unsch.edu.pe/bitstream/handle/UNSCH/2628/TESIS%20Far486_Mej.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
3. Loyola LR. Estabilidad de una suspensión extemporánea oral de captopril 2mg/mL formulada en el servicio de Farmacotecnia del Hospital Belén de Trujillo. [Página Web] Universidad Nacional de Trujillo; 2016. [Acceso el 7 de febrero del 2020]. Disponible en:  
<http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/3494/Loyola%20Mendoza%20Lorenzo%20Ricardo.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
4. Binson G, Venisse, N, Bacle A, Beuzit K, Dupuis A. Preparation and Physico-Chemical Stability of Dexamethasone Oral Suspension. [Página Web] Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy; 2017. [Acceso el 17 de junio del 2019] 2 (4): 193-201. Disponible en:  
<https://www.degruyter.com/view/journals/pthp/2/4/article-p193.xml?language=en>
5. Palmeira-de-Oliveira R, Luís C, Gaspar C, et al. Microbiological quality control of non-sterile compounded medicines prepared in a Portuguese hospital centre. [Página Web] Eur J Hosp Pharm; 2016. [Acceso el 17 de junio del 2019] 23: 228-232. Disponible en: <https://ejhp.bmj.com/content/23/4/228>

6. Cabañas Poy M, Cañete Ramírez C, González di Lauro S, Rodríguez Garrido V, Roig Carbajosa G, Fernández-Polo A y col. Microbiological quality of pediatric oral liquid formulations. [Página Web] Farm Hosp; 2016. [Acceso el 17 de junio del 2019] 40 (5): 427-435. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/pdf/fh/v40n5/es\\_08original08.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/fh/v40n5/es_08original08.pdf)
7. Martínez X., Giráldez J., González M., Chucla. Evaluación de Estabilidad de Sulfato de Morfina Oral en una Especialidad Farmacéutica Comercial. [Página Web] Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Octubre; 2008. [Acceso el 17 de junio del 2019] Disponible en: <https://www.sefh.es/53congreso/documentos/posters/243.pdf>
8. Fernández I, De la Jara AM, Merino C, Ruíz L. Formulación Magistral. [Página Web] Madrid: McGraw Hill 1ª Edición; 2017. Capítulo 1, Introducción a la Formulación Magistral; [Acceso el 1 de enero del 2019]; p. 10-11. Disponible en: <https://www.mheducation.es/bcv/guide/capitulo/844816928X.pdf>
9. Gabriel Y, Quispe M. Perfil del Químico Farmacéutico sobre las formulaciones magistrales que se preparan en el Hospital Regional Docente Materno Infantil "El Carmen". [Página Web] Universidad Privada de Huancayo Franklin Roosevelt; 2018. [Acceso el 1 de enero del 2019] Disponible en: <http://repositorio.uoosevelt.edu.pe/xmlui/bitstream/handle/ROOSEVELT/127/informe%20de%20tesis%20completo.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
10. Casaus E, Tarno L, Rosales AM, García P. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de Farmacia Hospitalaria. [Página Web] Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014 p. 12-14. [Acceso el 1 de enero del 2019] Disponible en: [https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP\\_JUNIO\\_2014\\_VF.pdf](https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf)
11. Resolución Ministerial N° 273-2020 – MINSA. Modificatoria de NTS N° 122-MINSA/DIGEMID-V. 01 Norma Técnica de Salud para la Elaboración de Preparados Farmacéuticos. [Página Web] Lima: DIGEMID; 2020 p. 4- 8. [Acceso el 12 de junio del 2020] Disponible en:

[http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2020/RM\\_273-2020-MINSA.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2020/RM_273-2020-MINSA.pdf)

12. Pabón-Henao T, Pineda-Saavedra L, Cañas-Mejía O. Fisiopatología, evaluación y manejo del dolor agudo en pediatría. [Página Web] *Salutem Scientia Spiritus*; 2015 [Acceso 17 de junio del 2019]; 1(2):25-37. Disponible en: [http://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/04/994909/03\\_vol01\\_num02\\_2015.pdf](http://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/04/994909/03_vol01_num02_2015.pdf)
13. Bañón E. Dispensación de medicamentos estupefacientes, psicotrópicos y otras sustancias sujetas a fiscalización sanitaria. [Diapositivas] Lima: DIGEMID. Octubre 2010 [Acceso 17 de junio del 2019] Disponible en: [http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad%5CUpLoaded%5CPDF/EURacMed/TrabSalud/ReuTec/RTN\\_Oct\\_2010/MR\\_DMPA\\_1-1-Dispensacion\\_med\\_estupef.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad%5CUpLoaded%5CPDF/EURacMed/TrabSalud/ReuTec/RTN_Oct_2010/MR_DMPA_1-1-Dispensacion_med_estupef.pdf)
14. Rockville. US. United States Pharmacopeial Convention, Inc. USP 41. Farmacopea De Los Estados Unidos De América. NF 26. Formulario Nacional. United States Pharmacopeial Convention; 2018.
15. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Consulta a los usuarios de la FEUM 2016-1. Análisis microbiológicos de productos farmacéuticos no estériles. [Página Web] México D.F.; 2016 [Acceso el 15 de marzo del 2019]. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/346228172/147-pdf>
16. Ramirez KA. Determinación de Mesófilos Aerobios, coliformes totales y fecales en el cultivo de espinaca (*Spinacia oleracea* L.), producido en tres municipios del estado de México. [Página Web] Universidad del Estado de México; 2017. [Acceso el 8 de setiembre del 2019]. Disponible en: <http://ri.uaemex.mx/bitstream/handle/20.500.11799/65584/KATIA%20ANAHI%20RAMIREZ%20CRUZ.pdf?sequence=3&isAllowed=y>
17. Hermosilla G. Factores de patogenicidad. [Diapositivas]. Santiago de Chile: Universidad de Chile. 2008 [Acceso 17 de junio del 2019] Disponible en: <https://es.slideshare.net/ghermosid/factores-de-patogenicidad-en-hongos-presentation>
18. Ruíz SA, Ríos RR. Evaluación de la Calidad Microbiológica ambiental en laboratorios de una universidad privada de Huancayo-2016. [Página Web]

Universidad Privada de Huancayo Franklin Roosevelt; 2016 [Acceso el 8 de setiembre del 2019]. Disponible en: [http://repositorio.uoosevelt.edu.pe/xmlui/bitstream/handle/ROOSEVELT/31/Evaluaci%  
c3%b3n%20de%20la%20calidad%20microbiol%  
c3%b3gica%20ambiental%20en%20laboratorios%  
20de%20una%20Universidad%20Privada%20de%  
20Huancayo%20-%202016.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://repositorio.uoosevelt.edu.pe/xmlui/bitstream/handle/ROOSEVELT/31/Evaluaci%c3%b3n%20de%20la%20calidad%20microbiol%c3%b3gica%20ambiental%20en%20laboratorios%20de%20una%20Universidad%20Privada%20de%20Huancayo%20-%202016.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

19. Rodriguez-Angeles G. Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de *Escherichia coli*. [Página Web] Salud Publica Mex 2002 [acceso el 8 de setiembre del 2019]; 44:464-475. Disponible en: [https://www.adiveter.com/ftp\\_public/E.coli.pdf](https://www.adiveter.com/ftp_public/E.coli.pdf)
20. Farfán García AE, Ariza-Rojas SC, Vargas Cárdenas FA, Vargas-Remolina LV. Mecanismos de virulenci de *Escherichia coli* enteropatógena. [Página Web] Universidad de Santander; 2016. [Acceso el 8 de enero del 2020]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v33n4/art09.pdf>
21. Perilla LM. Verificación de la aptitud de las pruebas de recuento microbiano y pruebas de microorganismos específicos para productos terminados elaborados en Anglopharma S.A. [Página Web] Pontificia Universidad Javeriana; 2013. [Acceso el 19 de enero del 2020]. Disponible en: <https://repository.javeriana.edu.co/bitstream/handle/10554/16188/PerillaJimenezLauraMargarita2013.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
22. Myoda SP, Gilbreth S, Akins-Lewenthal D, Davidson S, y Samadpour M. Occurrence and Levels of Salmonella, Enterohemorrhagic *Escherichia coli*, and *Listeria* in Raw Wheat. [Página Web] Journal of Food Protection. 2019; 82 (6): 1022-1027. [Acceso el 19 de enero del 2020]. Disponible en: <https://meridian.allenpress.com/jfp/article/82/6/1022/421120/Occurrence-and-Levels-of-Salmonella>
23. Sevenich R, Bark F, Kleinstueck E, Crews C, Pye C, Hradecky J, Reineke K, Lavilla M, Martinez-de-Maranon I, Briand JC, Knorr D. The impact of high-pressure thermal sterilization on the microbiological stability and formation of food processing contaminants in selected fish systems and baby food puree at pilot scale. [Página Web] Food Control. 2015; 50:539-47. [Acceso el 8 de



- setiembre del 2019]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0956713514005714>
24. Beckton Dickinson France S. A. Instrucciones de Uso- Medios en Frasco para usar: BD Tryptoc Soy Broth. [Página Web] Dickinson and Company. Ródano; 2008. [Acceso el 8 de setiembre del 2019]. Disponible en: <https://legacy.bd.com/europe/regulatory/Assets/IFU/HB/CE/BA/ES-BA-257107.pdf>
25. Beckton Dickinson France S. A. Instrucciones de Uso- Medios en Frasco para usar: BD Mac Conkey II Agar. [Página Web] Dickinson and Company. Ródano; 2014. [Acceso el 8 de setiembre del 2019]. Disponible en: <https://www.bd.com/resource.aspx?IDX=8770>
26. Departamento de Fisicoquímica. Medición del crecimiento microbiano. [Diapositivas] Universidad Nacional Autónoma de México. [Acceso el 19 de enero del 2020]. Disponible en: [http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/U4b\\_MedicionCrecimiento\\_19837.pdf](http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/U4b_MedicionCrecimiento_19837.pdf)
27. Sanz SA. Prácticas de Microbiología. [Página Web] Universidad de la Rioja, Servicio de publicaciones: 2º Edición; 2011 [Acceso el 8 de setiembre del 2019], p.72. Disponible en: <https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fdialnet.unirioja.es%2Fdescarga%2Flibro%2F100835.pdf&psig=A0vVaw3nSleAHCsjqJUdZwB7KpsM&ust=1606233660952000&source=images&cd=vfe&ved=0CA0QjhxqFwoTCOiNju-Eme0CFQAAAAAdAAAAABAQ>
28. Fernández M. Fuentes de contaminación microbiana de productos farmacéuticos y cosméticos. [Página Web] En: Cerra y col. Manual de Microbiología aplicada a las industrias Farmacéutica, Cosmética y de Productos Médicos. Subcomisión de Buenas Prácticas. Buenos Aires; 2013 [Acceso el 8 de setiembre del 2019]. Disponible en: <https://www.aam.org.ar/descarga-archivos/manual-microbiologia-aplicada.pdf>
29. Ramos A y col. Recomendaciones para la Monitorización de la Calidad Microbiológica del aire (Bioseguridad Ambiental) en zonas Hospitalarias de

- riesgo. [Página Web] Sociedad Andaluza de Medicina Preventiva y Salud Pública. Andalucía; 2016 [Acceso el 8 de setiembre del 2019]. Disponible en: <https://www.sociedadandaluzapreventiva.com/wp-content/uploads/Borrador-protocolo-bioseguridad-SAMPSP.pdf>
30. Garro G. Incidencia de infecciones intrahospitalarias en establecimientos de salud con internamiento en el Perú, 2012-2013. [Página Web] Bol Epidemiol (Lima). 2014; [Acceso el 8 de setiembre del 2019] 23 (17): 329– 333. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2014/17.pdf>
31. Adelantado C, Calvo RM, Arosemena L, Calvo A. Calidad ambiental en quirófanos y áreas críticas de hospitales. Controles microbiológicos. [Página Web] Anales de la Real Academia de Doctores de España. 2004; [Acceso el 19 de enero del 2020] 8: 109-14. Disponible en: <https://www.radoctores.es/doc/1V8N2-calvo%20torras-calidadambientalquirofano.pdf>
32. Kehr J, Castillo L, Morales B, Ridermann K, Campano M, Aranda W. Contaminación microbiana de fórmulas enterales de uso hospitalario. [Página Web] Revista chilena de pediatría; mayo 2002 [Acceso el 20 noviembre 2019] 73(3): 248-256. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062002000300005](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062002000300005)
33. Bueno-Durán AY, Barcelos-García RG, Ventura-Ramón GH, Toledo-Ibarra GA, Navidad-Murrieta MS, Zambrano-Soria M, Robles AG, Girón-Pérez MI. Presence of Coliforms bacteria, fungi and aflatoxins detection in medicinal herbs marketed in Nayarit, Mexico. [Página Web] Revista Bio Ciencias. 2019; [Acceso el 19 de enero del 2020] 6(2): 1-16. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/revbio/v6nspe/2007-3380-revbio-6-spe-e636.pdf>
34. Alejandro GE. Control microbiológico de jarabes de origen natural para trastornos gastrointestinales, de la ciudad de Quito. Facultad de Ciencia Químicas. [Página Web] Universidad Central de Ecuador; 2018. [Acceso el 21 de enero del 2021]. Disponible en:

<http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/14327/1/T-UCE-0008-QF038-2018.pdf>

35. Del Águila P, Laury K. Presencia de Escherichia coli y Pseudomonas aeruginosa en fómites empleados por multiusuarios en la ciudad de Iquitos. Facultad de Ciencias Biológicas. [Página Web] Universidad Nacional de la Amazonía Peruana; 2015. [Acceso el 19 de enero del 2020] Disponible en: <http://repositorio.unapiquitos.edu.pe/handle/UNAP/3279>
36. Sandoval DM. Estudio cinético de bromación del rojo de metilo. [Página Web] Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; 2004. [Acceso el 19 de enero del 2020] Disponible en: <http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/retrieve/3719>
37. Decreto Supremo N°021-2018-SA. Decreto Supremo que modifica el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios y aprueba el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos. Lima; agosto 2018. [Acceso el 19 de enero del 2020] Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=475>
38. Rodríguez-Miranda J, García-Ubaque C, García-Vaca M. Gestión ambiental en hospitales públicos: aspectos del manejo ambiental en Colombia. [Página Web] Rev Fac Med. 2016; [Acceso 25 de abril del 2019] 64 (4): 621-4. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/315503617\\_Gestion\\_ambiental\\_en\\_hospitales\\_publicos\\_aspectos\\_del\\_manejo\\_ambiental\\_en\\_Colombia](https://www.researchgate.net/publication/315503617_Gestion_ambiental_en_hospitales_publicos_aspectos_del_manejo_ambiental_en_Colombia)
39. Barrios J., Delgado-Iribarren A., Ezpeleta C. Control microbiológico ambiental. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Madrid; 2012.
40. Moreira TM, Godoy I, Abreu DR. La contaminación de medicamentos por el equipo de enfermería. [Página Web] Rev Cub Enf. 2018 [Acceso 25 de abril del 2019]; 34(2):1-9. Disponible en:

<http://revenfermeria.sld.cu/index.php/enf/article/view/1621/362>

41. Delgado R, Mejías E, Duarte C, Fajo A, Padrón X, Pérez O. y col. Empleo de la Melaza de caña de azúcar como aditivo de galletas dulces. [Página Web] Ciencia y Tecnología de Alimentos. 2010 [Acceso 2 de abril del 2019]; 20 (2):13-16. Disponible en:  
<https://www.javeriana.edu.co/biblos/tesis/ciencias/tesis26.pdf>
42. Alomaliza AA. Presencia de microorganismos en los equipos tecnológicos y su relación con los hábitos higiénicos que aplican los actores asociados a la carrera de enfermería. [Página Web] Universidad Técnica de Ambato. Ambato; 2018 [Acceso 25 de abril del 2019]. Disponible en:  
<https://repositorio.uta.edu.ec/bitstream/123456789/28659/2/Alomaliza%20Ama lia.pdf>
43. Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas - OMS, Serie de Informes Técnicos, No. 885 - Trigésimo quinto informe [Página Web] Portal de Información - Medicamentos Esenciales y Productos de Salud. Un recurso de la Organización Mundial de la Salud. [Acceso 25 de abril del 2019]. Disponible en:  
<http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh1790s/6.html>.
44. Rossini F, Andrade D, Chaves L, Menis A, Tieppo C, Watanabe E. Pruebas microbiológicas de dispositivos utilizados en el mantenimiento de catéteres venosos periféricos. [Página Web] Microbiological testing of devices used in maintaining peripheral venous catheters. Rev Latino-Am Enfermagem. 2017 [Acceso 25 de abril del 2019]; 25: 2887. Disponible en:  
[https://www.scielo.br/pdf/rlae/v25/es\\_0104-1169-rlae-25-e2887.pdf](https://www.scielo.br/pdf/rlae/v25/es_0104-1169-rlae-25-e2887.pdf)
45. Raimundo PE, Companioni LFA, Rosales RSA. Apuntes históricos sobre el lavado de manos. [Página Web] Revista Cubana de Estomatología. 2015 [Acceso 25 de abril del 2019]; 52 (2): 217-226. Disponible en:  
<http://www.revestomatologia.sld.cu/index.php/est/article/view/237>

46. Castro M, Coasaca A, Benavente L, Quenaya E, Cruz J. Higienización del lavado de manos para disminuir infecciones hospitalarias dada la ejecución de un sistema de gestión de calidad en el Hospital Base III – EsSalud, Juliaca-Puno. [Página Web] Universidad Nacional Federico Villareal; 2017 [Acceso el 19 de enero del 2020]. 5(1): 45-52. Disponible en: <http://revistas.unfv.edu.pe/index.php/RCV/article/view/186>
47. Sauberan J, Rossi S, Kim JH. Stability of dilute oral morphine solution for neonatal abstinence syndrome. [Página Web] J Addict Med. 2013 [Acceso el 19 de enero del 2020]; Mar-Apr; 7 (2):113-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23370932/>
48. Pourroy B, Curti C, Lamy E, N'Gbesso J, Krasse I, Vanelle P. Disponibilidad de solución oral de morfina para pacientes con cáncer infantil en países de bajos ingresos: estudio de composición y estabilidad en un hospital universitario de Cote d'Ivoire. [Página Web] Journal of Pain and Symptom Management; 2020 . [Acceso el 19 de enero del 2020] 59(1):10-13. Disponible en: [https://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924\(19\)30582-2/fulltext](https://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924(19)30582-2/fulltext)
49. Nahata MC. Extended stability of morphine and sildenafil for oral use in infants and young children. [Página Web] International Journal of pharmaceutical compounding. 2016; [acceso el 19 de enero del 2020] 20(3):247-249. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/322008788\\_Extended\\_Stability\\_of\\_Morphine\\_and\\_Sildenafil\\_for\\_Oral\\_Use\\_in\\_Infants\\_and\\_Young\\_Children](https://www.researchgate.net/publication/322008788_Extended_Stability_of_Morphine_and_Sildenafil_for_Oral_Use_in_Infants_and_Young_Children)
50. Vigneron J. Stability Studies: A scientific Mission of the Hospital Pharmacist. [Página Web] Pharm. Technol. Hosp. Pharm. 2017; [Acceso el 19 de enero del 2020] 2(4): 143–144. Disponible en: <https://www.degruyter.com/view/journals/pthp/2/4/article-p143.xml?language=en>

## XI. ANEXOS

### 9.1. Informe de Evaluación de criterios de originalidad



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS  
Universidad del Perú. DECANA DE AMÉRICA.  
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA  
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



### INFORME DE EVALUACIÓN DE CRITERIOS DE ORIGINALIDAD

1	Facultad	FARMACIA Y BIOQUÍMICA
2	Escuela	FARMACIA Y BIOQUÍMICA
3	Autoridad que emite el informe de originalidad	Director de la Escuela Profesional
4	Apellidos y nombres de la autoridad académica	Luis Miguel V. Felix Veliz
5	Operador del programa informático de similitudes	Luis Miguel V. Felix Veliz
6	Documento evaluado	Tesis para optar al título profesional de Químico Farmacéutico: "Evaluación de la calidad microbiológica del jarabe de morfina elaborado en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins"
7	Autor(es) del documento	Br. Chávez Pérez, Norma Karín
8	Fecha de recepción del documento	14/08/2021
9	Fecha de aplicación del programa informático de similitudes	16/08/2021
10	Software utilizado	Turnitin
11	Configuración del programa detector de similitudes	Excluye: - Textos entrecomillados - Bibliografía - Cadenas menores de 40 palabras
12	Porcentaje de similitud según programa detector de similitudes	7 % (El % de similitud debe ser $\leq$ 10%)
13	Fuentes originales de las similitudes encontradas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fuentes de internet varias      7 %</li> <li>• Publicaciones                      2 %</li> <li>• Trabajo de estudiantes entregados a otras universidades      5 %</li> </ul>
14	Observaciones	Realizar la edición final de la tesis. Procede la sustentación.
15	Calificación de originalidad	Documento cumple criterios de originalidad.
16	Fecha del informe	16/08/2021

Nota: se adjunta archivo de reporte del sistema Turnitin en el que se resaltan las similitudes detectadas.



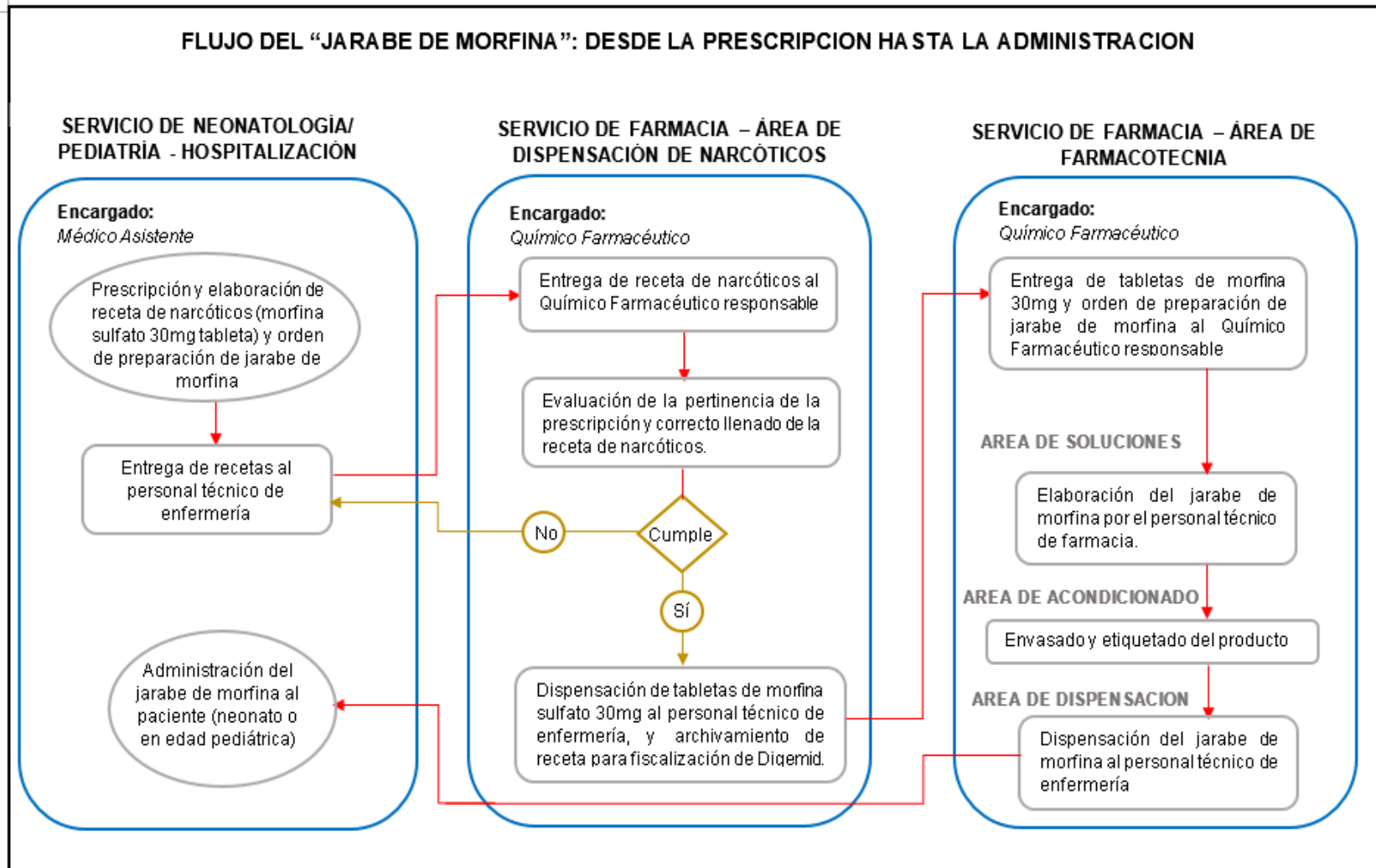
Firmado digitalmente por FELIX VELIZ Luis Miguel VIBRADO FALU  
20140802010 408  
Módulo: Sello de Autor del documento  
Fecha: 16/08/2021 13:35:07 -05:00

-----  
Dr. Luis Miguel V. Felix Veliz

### 9.3. Protocolo de preparación del jarabe de morfina

<b>UNIDAD ORGANICA</b> <b>Dpto. Farmacia</b> Servicio de Farmacia de Hospitalización <b>FARMACOTECNIA</b>	<b>Nombre del Procedimiento</b>	<b>Versión : 04</b>
	<b>Jarabe de Morfina</b>	<b>Mes-Año : 12.2017</b> <b>Página : 120 de 150</b>
<b>DEFINICION:</b> Es el procedimiento mediante el cual se realiza la disolución de la morfina y el jarabe simple para la preparación de jarabe analgésico, para uso de dolor tipo agudo a severo.		
<b>FORMULA</b> Morfina Sulfato ----- 30 mg. Jarabe Simple ----- 10 mL. Frasco 10mL		
<b>ALMACENAMIENTO</b> A temperatura de 2° C a 8° C. 10		
<b>PRECAUCIONES</b> 1.- Llevar mascarilla. 2.- El tratamiento crónico produce dependencia. 3.- Manténgase fuera del alcance de los niños 4.-Produce somnolencia, estreñimiento		
<b>USOS Y ADMINISTRACIÓN</b> a.- Por vía oral. b.- Indicado en el tratamiento del dolor agudo severo		
<b>Nº de PASO</b>	<b>Descripción de Acciones</b>	<b>Responsable</b>
<b>1</b>	Triturar y moler la tableta de morfina.	<b>Técnico de Farmacia</b>
<b>2</b>	Levigar la morfina molida hasta lograr una pasta consistente.	<b>Técnico de Farmacia</b>
<b>3</b>	Completar el volumen del jarabe y evitar queden partículas suspendidas.	<b>Técnico de Farmacia</b>
<b>4</b>	Envasar el jarabe en el frasco de 10 mL y etiquetar adecuadamente.	<b>Técnico de Farmacia</b>
<b>5</b>	Supervisa todo el proceso	<b>Q. Farmacéutico</b>

### 9.4. Seguimiento y fiscalización del jarabe de morfina

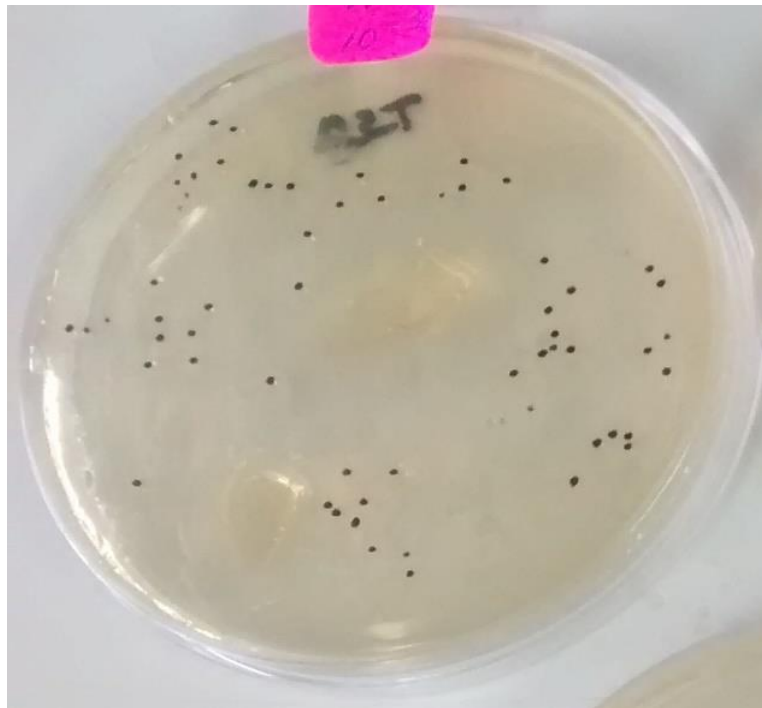




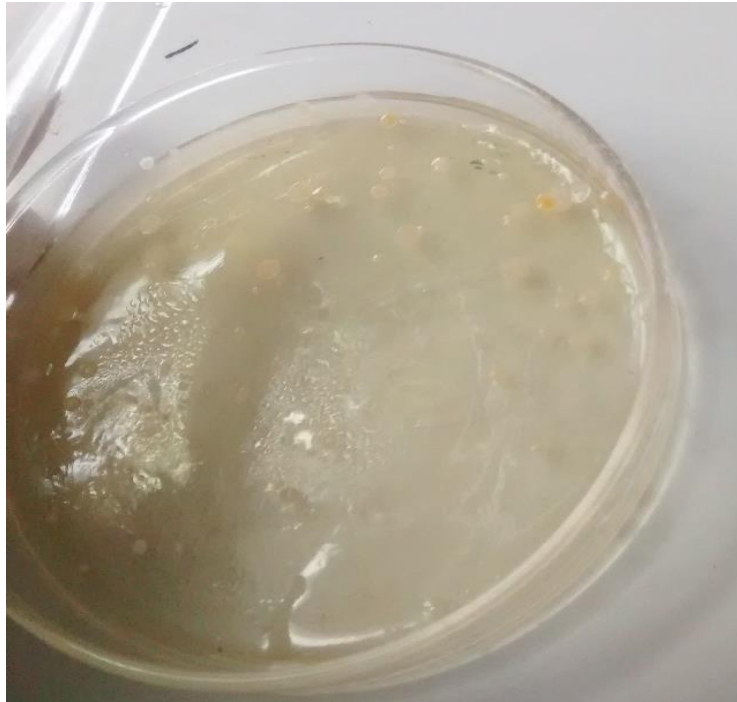
### 9.5. Fotografías del crecimiento de colonias en Método del Recuento Microbiano



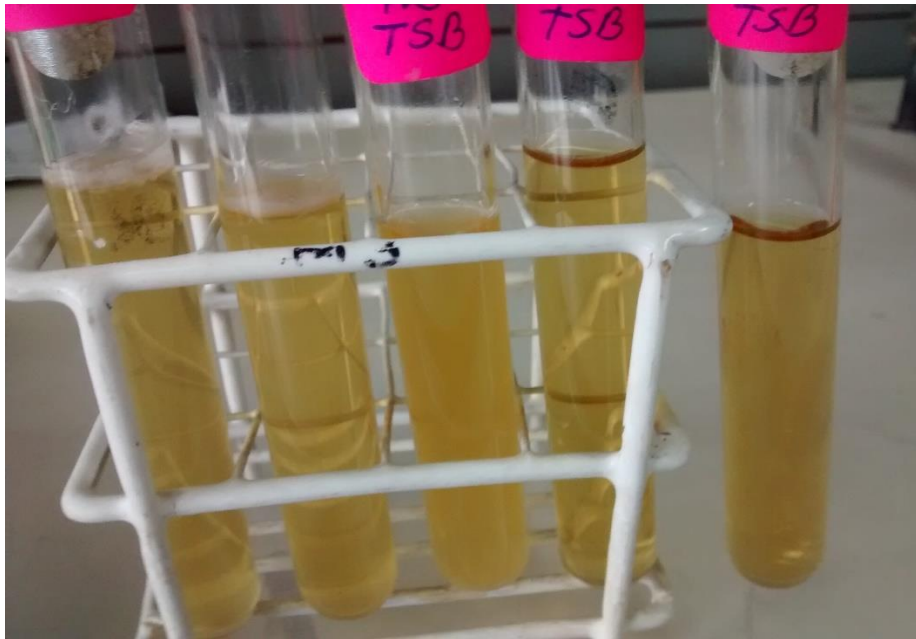
**Figura A.** RTMA Muestra 1, análisis 1 en Agar Soya



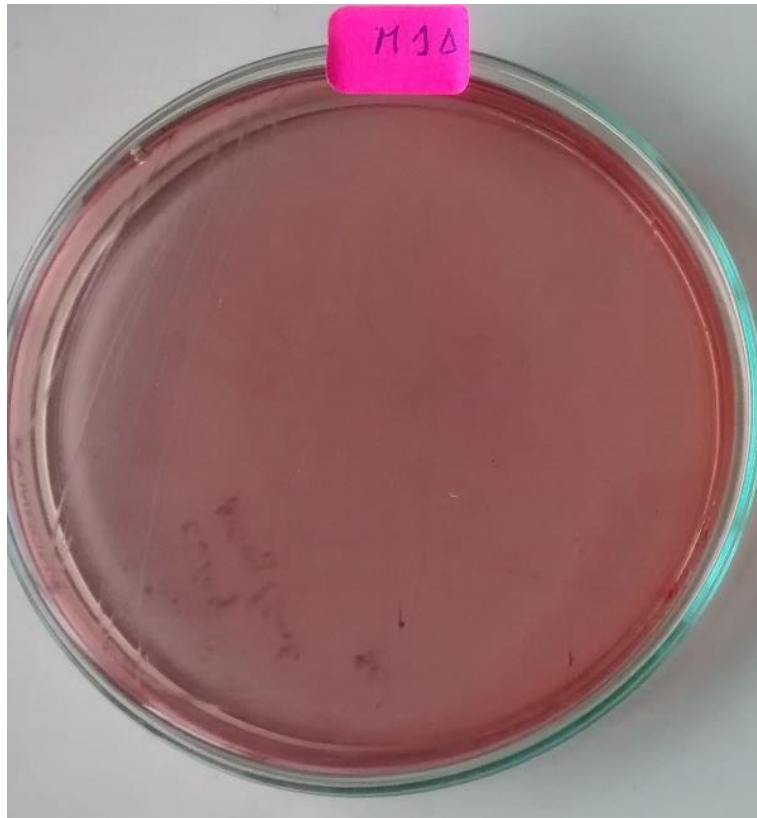
**Figura B.** RTMA Muestra 2, análisis 2 en Agar Soya Triptica.



**Figura C:** RTCHL Muestra 1, análisis 1 en Agar Sabouraud (SAB)



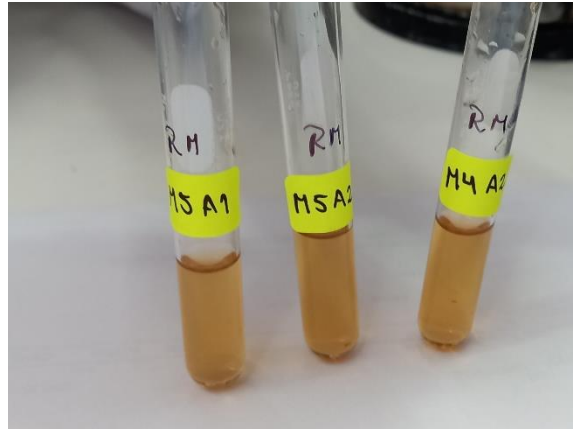
**Figura D:** Caldo Soya-Tripticasa (TSB) con muestras (del 1-5), análisis 1.



**Figura E:** Ausencia de microorganismos específicos: muestra 1, análisis 1 en Agar Mc Conkey



**Figura F:** Presencia de microorganismos específicos: muestra 5, análisis 2 en Agar Mc Conkey



**Figura G:** Prueba de rojo de metilo.