



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

CARRERA BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**ELABORACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD DE UNA FÓRMULA
OFICINAL LÍQUIDA AGUA CONSERVANTE**

Trabajo de Integración Curricular

Tipo: Trabajo Experimental

Presentado para optar al grado académico de:

BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

AUTORA: PAMELA ALEXANDRA MAÑAY BONILLA

DIRECTORA: BQF. VALERIA ISABEL RODRÍGUEZ VINUEZA

Riobamba – Ecuador

2022

©2022, Pamela Alexandra Mañay Bonilla

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento, siempre y cuando el Derecho de Autor.

Yo, Pamela Alexandra Mañay Bonilla, declaro que el presente Trabajo de Integración Curricular es de mi autoría y los resultados del mismo son auténticos. Los textos en el documento que provienen de otras fuentes están debidamente citados y referenciados.

Como autora asumo la responsabilidad legal y académica de los contenidos de este Trabajo de Integración Curricular; el patrimonio intelectual pertenece a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Riobamba, 19 de diciembre de 2022



Pamela Alexandra Mañay Bonilla
060418060-4

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA BIOQUÍMICA Y FARMACIA

El Tribunal del Trabajo de Integración Curricular certifica que: El Trabajo de Integración Curricular: Tipo: Trabajo Experimental, **ELABORACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD DE UNA FÓRMULA OFICIAL LÍQUIDA AGUA CONSERVANTE**, realizado por la señorita: **PAMELA ALEXANDRA MAÑAY BONILLA**, ha sido minuciosamente revisado por los Miembros del Trabajo de Integración Curricular, el mismo que cumple con los requisitos científicos, técnicos, legales, en tal virtud el Tribunal Autoriza su presentación.

	FIRMA	FECHA
Bqf. Aida Adriana Miranda Barros PRESIDENTE DEL TRIBUNAL	 _____	2022-12-19
Bqf. Valeria Isabel Rodríguez Vinuesa DIRECTORA DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR	 _____	2022-12-19
Dra. Elizabeth del Rocío Escudero Vilema MIEMBRO DEL TRIBUNAL	 _____	2022-12-19

DEDICATORIA

Con mucho esfuerzo dedico este trabajo a las personas más importantes en mi vida, mis padres Marco y Miryan, que han sido un apoyo incondicional, ejemplo de trabajo, perseverancia y fortaleza, por todas sus enseñanzas que han influido en mi para ser lo que soy. A mi hermano Marcos que en el día a día con su presencia, respaldo y cariño me impulso a seguir adelante. A toda mi familia que de una u otra forma me brindaron su apoyo incondicional a lo largo de mi vida.

Pamela

AGRADECIMIENTO

Quiero empezar agradeciendo a Dios por toda la sabiduría que me brindo para lograr esta meta y por las buenas personas que ha puesto en mi camino. A mis amigos y a sus familias que por haberme permitido entrar a sus hogares y por su amistad sincera. A mis profesores Politécnicos por sus enseñanzas, en especial mi directora BQF. Valeria Rodríguez, BQF. Benjamín Román, Dra. Margarita Cárdenas, Dra. Elizabeth Escudero por su tiempo y apoyo para la culminación de este trabajo. A mi compañero de vida Marcelo que me brindo todo su tiempo y amor, fue un pilar fundamental y motivación para la realización de este trabajo. A todos a quienes no eh mencionado pero que los tengo presentes en mi corazón, a todos un Dios les pague por todo su apoyo y formar parte de mi vida.

Pamela

ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS.....	ix
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....	x
ÍNDICE DE ANEXOS	xi
RESUMEN.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
INTRODUCCIÓN	xiii

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO.....	4
1.1. Farmacotécnia.....	4
1.2. Fórmulas magistrales	4
1.2.1. <i>Requisitos de las fórmulas magistrales</i>	5
1.3. Preparado oficial	6
1.4. Procedimientos operativos estandarizados.....	6
1.5. Formas farmacéuticas	7
1.5.1. <i>Clasificación de las fórmulas farmacéuticas.</i>	8
1.6. Control de calidad de formas farmacéuticas líquidas	10
1.6.1. <i>El envase primario del medicamento</i>	10
1.6.2. <i>Dispensación</i>	11
1.6.3. <i>Etiquetas</i>	11
1.7. Agua conservante.....	12
1.7.1. <i>Parahidroxibenzoato de metilo (E-218)</i>	13
1.7.1.1. <i>Efectos secundarios</i>	14
1.7.2. <i>Parahidroxibenzoato de propilo (E-216)</i>	15

CAPÍTULO II

2. MARCO METODOLÓGICO.....	17
2.1. Tipo y diseño de investigación	17
2.2. Lugar de investigación	17
2.3. Diseño experimental	17
2.3.1. <i>Población de estudio y/o tamaño de la muestra y/o método de muestreo</i>	17

2.3.2.	<i>Identificación de variable</i>	17
2.4.	Materiales, reactivos y equipos	18
2.4.1.	<i>Materiales</i>	18
2.4.2.	<i>Equipos</i>	18
2.4.3.	<i>Materias primas</i>	18
2.4.4.	<i>Reactivos y soluciones</i>	19
2.5.	Metodología	19
2.5.1.	<i>Establecer la estructura base de los POE's para la fórmula oficial líquida agua conservante</i>	19
2.5.2.	<i>Objetivo, alcance y responsable</i>	20
2.5.3.	<i>Definiciones</i>	20
2.5.4.	<i>Desarrollo</i>	20
2.6.	Control de calidad de la materia prima	20
2.6.1.	<i>Control de calidad del Parahidroxibenzoato de metilo</i>	21
2.6.2.	<i>Control de calidad del Parahidroxibenzoato de propilo</i>	22
2.7.	Preparación de la fórmula oficial líquida agua conservante.	23
2.7.1.	<i>Procedimiento para la preparación fórmula oficial líquida de agua conservante.</i> 23	
2.8.	Análisis de formulaciones oficiales	24
2.9.	Estudio de estabilidad de la formulación oficial líquida agua conservante	24
2.9.1.	<i>Evaluación de la estabilidad física</i>	24
2.10.	Control de calidad de la fórmula oficial líquida Agua Conservante	25
2.10.1.	<i>Verificación de peso descontando el envase primario</i>	25
2.10.2.	<i>Análisis microbiológico</i>	26
2.10.2.1.	<i>Preparación de la muestra</i>	26
2.10.3.	<i>Inocuidad de la fórmula magistral</i>	26
2.11.	Análisis estadístico	27
2.11.1.	<i>Chi cuadrado X^2</i>	27
2.11.2.	<i>ANOVA</i>	28

CAPÍTULO III

3.	MARCO DE ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	29
3.1.	Elaboración de los procedimientos operativos estandarizados (POE)	29
3.1.1.	<i>Elaboración de los procedimientos operativos estandarizados (POE) de la materia prima.</i>	29

3.1.2.	<i>Elaboración de los procedimientos operativos estandarizados (POE) de la formulación oficial líquida Agua conservante.</i>	30
3.1.3.	<i>Elaboración de los procedimientos operativos estandarizados (POE) del control de calidad y análisis microbiológico de formulaciones líquidas.</i>	31
3.2.	Resultados del análisis de la materia prima.	31
3.3.	Determinación formulación óptima y control de calidad de la fórmula oficial líquida Agua Conservante.	33
3.3.1.	<i>Control de calidad de las formulaciones para la fórmula óptima oficial líquida agua conservante con una del mercado</i>	33
3.3.2.	<i>Prueba de Chi Cuadrado</i>	33
3.3.3.	<i>Análisis microbiológico. Formulación 2 (FO) Formulación óptima</i>	35
3.3.4.	<i>Pérdida de peso descontando el envase primario</i>	37
3.3.4.1.	<i>Calculo Rendimiento experimental de la formulación</i>	39
3.3.5.	<i>Análisis de varianzas ANOVA – F2 vs FT-FN (F1)</i>	40
3.3.5.1.	<i>Verificación de homocedasticidad</i>	41
3.3.5.2.	<i>Prueba igualdad de varianzas</i>	41
3.3.5.3.	<i>Anova de un solo factor</i>	42
	CONCLUSIONES	44
	RECOMENDACIONES	45
	BIBLIOGRAFÍA	
	ANEXOS	

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1-1:	Principales vías de administración de fármacos de acuerdo a su lugar	8
Tabla 2-1:	Usos del Metilparabeno en preparaciones farmacéuticas	14
Tabla 3-1:	Usos del propilparabeno en preparaciones farmacéuticas	16
Tabla 1-2:	Concentración de parabenos que se adicionan a una fórmula como agua conservante	23
Tabla 2-2:	Medios de cultivo.	27
Tabla 1-3:	Resultados control de calidad físico-químico y microbiológico del parahidroxibenzoato de metilo.....	32
Tabla 2-3:	Resultados control de calidad fisicoquímico y microbiológico del parahidroxibenzoato de propilo	32
Tabla 3-3:	Formulaciones establecidas para el desarrollo experimental.....	33
Tabla 4-3:	Control de calidad de las formulaciones.....	33
Tabla 5-3:	Consistencia de los lotes de las formulaciones elaboradas.....	33
Tabla 6-3:	Cuadro de contingencia frecuencias observadas	34
Tabla 7-3:	Cuadro de contingencia frecuencias esperadas.....	34
Tabla 8-3:	Resultados control Inocuidad microbiológica producto terminado de la formulación óptima. FO 2.....	35
Tabla 9-3:	Control de peso envases utilizados para el acondicionamiento de la formulación	37
Tabla 10-3:	Análisis estadístico descriptivo del control de peso envases vacíos.....	37
Tabla 11-3:	Control de peso de la formulación descontando el envase vacío. FO 2	38
Tabla 12-3:	Estadística descriptiva del porcentaje de desviación estándar	38
Tabla 13-3:	Formulación óptima de la formula oficial líquida agua conservante	39
Tabla 14-3:	Resultados control de peso de la formulación óptima vs formulación tipificada	40
Tabla 15-3:	Cumplimiento de la homocedasticidad de los datos recolectados y procesados en el software estadístico Minitab.	41
Tabla 16-3:	Análisis de varianza.....	43

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1-1:	Agua conservante.....	12
Ilustración 2-1:	Estructura química del Parahidroxibenzoato de metilo	13
Ilustración 3-1:	Estructura química del Parahidroxibenzoato de propilo	15
Ilustración 1-2:	Control de calidad del Parahidroxibenzoato de metilo	21
Ilustración 2-2:	Control de calidad del Parahidroxibenzoato de propilo.....	22
Ilustración 3-2:	Procedimiento para la preparación de la fórmula oficial líquida de agua conservante.....	24
Ilustración 3-1:	POE's control de calidad de materia prima.	29
Ilustración 2-3:	POE fórmula oficial	30
Ilustración 3-3:	POE control de calidad y análisis microbiológico	31
Ilustración 4-3:	Formulación 2 (FO)	36
Ilustración 5-3:	Cumplimiento de la prueba de igualdad de varianzas de los datos recolectados y procesados en el software estadístico Minitab	42
Ilustración 6-3:	Comparación de las medias de los conjuntos de datos de la formulación optima versus la formulación tipificada FT-FN.	42

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO A: POE PARA FÓRMULA OFICINAL LÍQUIDA AGUA CONSERVANTE.

ANEXO B: POE CONTROL DE CALIDAD PARAHIDROXIBENZOATO DE PROPILO.

ANEXO C: POE CONTROL DE CALIDAD PARAHIDROXIBENZOATO DE METILO.

ANEXO D: PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTANDARIZADO (POE) PARA EL CONTROL DE CALIDAD Y ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DE FORMULACIONES LÍQUIDA.

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue elaborar y realizar el control de calidad de una formulación oficial líquida conjuntamente con una recopilación bibliográfica de la información descrita en las monografías oficiales para la integración de procedimientos Operativos Estándar (POE) para la formulación y control de calidad de formulaciones líquidas. Para el desarrollo del método de elaboración de la formulación oficial Agua conservante, indicada como efecto vehículo se utilizaron los POE's de las materias primas y preparados farmacéuticos líquidos seguidos de la selección de la mejor formulación y control de calidad final tales como: propiedades organolépticas, cálculos de desempeño experimental de la formulación, homogeneidad y microbiología. Las monografías oficiales utilizadas en el estudio fueron los formularios nacionales de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios-AEMPS (3ª edición), la Real Farmacopea Española (2ª edición), la Farmacopea Europea (Ph. Eur 11ª edición). El POE preparado nos ayudó a obtener la formulación óptima correspondiente a diferentes concentraciones de metilparabeno y propilparabeno a partir de la formulación estandarizada (FT-FN). La formulación óptima (FO) tiene mejor homogeneidad, consistencia, desarrollo y especificación del control de calidad este documentado en tres procedimientos operativos estandarizados, las pruebas de control de calidad determinan la idoneidad de las materias primas y permiten la identificación de la formulación óptima. Se recomienda en el estudio que los POE's deben ser actualizados y revisados constantemente con el fin de cumplir con las necesidades a futuro, el profesional que haga uso de los mismos debe actualizarlos periódicamente.

Palabras clave: <BIOQUÍMICA>, <PARAHIDROXIBENZOATO DE METILO>, <PARAHIDROXIBENZOATO DE PROPILO>, <FÓRMULA OFICIAL>, <FORMULACIÓN ÓPTIMA>, <FORMULACIÓN TIPIFICADA>, <CONTROL DE CALIDAD>.

0216-DBRA-UPT-2023



ABSTRACT

The main objective of this research study was to elaborate and perform the quality control of a liquid medicine compound, amount a bibliographic compilation of information described in the official monographs for the integration of Standard Operating Procedures (SOP) for the formulation and qualitycontrol of liquid compounds. The development of the method for the elaboration of the medicine compound of water conservative indicated as vehicle effect, the SOPs of the raw materials and liquid pharmaceutical preparations were used, followed by the selection of the best formulation and final quality control such as organoleptic properties, calculations of experimental performance of the formulation, homogeneity, and microbiology. The official monographs used in the study were the national formularies of the Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios-AEMPS (3rd edition), the Real Farmacopea Española (2nd edition), the Farmacopea Europea (Ph. Eur 11th edition). The SOP prepared helped us to obtain the optimum formulation corresponding to different concentrations of methylparaben and propylparaben from the standardized formulation (TF-NF). The optimal formulation (OF) has better homogeneity, consistency, development, and quality control specification documented in three standard operating procedures, the quality control tests determine the suitability of the raw materials and allow the identification of the optimal formulation. It is recommended for future studies that the SOPs should be constantly updated and revised in order to meet future needs, and the professional who created and uses them should be updated periodically.

Keywords: <BIOCHEMISTRY>, <METHYL PARAHYDROXYBENZOATE>, <PROPYLPARAHYDROXYBENZOATE>, <MEDICINE COMPOUND>, <OPTIMAL FORMULATION>, <TYPIFIED FORMULATION>, <QUALITY CONTROL>.



Mgs. Evelyn Carolina Macias Silva

C.I 0603239070

INTRODUCCIÓN

La formulación de fórmulas magistrales y preparaciones medicinales ha sido la ocupación de las personas desde la antigüedad, que han estudiado la medicina casera para el alivio del dolor y la enfermedad, por lo que se encuentran indicaciones del valor medicinal de los animales, plantas y minerales en todas las civilizaciones antiguas. Así, la primera medicina para la salud estaba en manos de un chamán o sacerdote (Colcha, 2018, p.16).

El objetivo de un farmacéutico es preparar o dispensar medicamentos individualmente a los pacientes de acuerdo con la prescripción médica. A principios del siglo XX, la industria farmacéutica comenzó a producir medicamentos que reducían la necesidad de medicamentos recetados, pero a finales del siglo esto cambió y la industria farmacéutica no siempre podía proporcionar los medicamentos que necesitaban los pacientes (Portilla, 2016, p.16).

Además, estamos experimentando un progreso incesante en la medicina personalizada, donde las formulaciones convencionales son la representación más grande de los servicios de farmacia y, a menudo, son el único tratamiento disponible para pacientes con condiciones raras o aquellas que han sido abandonadas por la industria médica (laboratorios farmacéuticos) por falta de ganancias (Garnica, 2015, p.3).

Como resultado, la formulación de medicamentos por parte de los farmacéuticos evita el tratamiento marginal de los pacientes que necesitan una formulación específica, que la industria farmacéutica no produce porque no es rentable. Por lo tanto, es importante que los químicos farmacéuticos estén dispuestos a contribuir a esta demanda de productos orgánicos (Garnica, 2015, p.3).

La importancia de la investigación de la demanda de medicamentos forma parte de una actividad de alta tecnología de gran importancia en el campo de la farmacoterapia y ciertamente de importancia clínica, especialmente cuando pensamos en el abordaje de problemas personales, en el abordaje de necesidades de dosificación o en enfermedades de la piel, sistema cardiovascular, etc. (Garnica, 2015, p.5).

Por tanto, la labor de utilizar la formulación magistral no se ve impedida por el tiempo, pues la necesidad, a lo largo de su historia, ha ido evolucionando con la farmacología; introdujo nuevos excipientes, formas de dosificación, procesos farmacéuticos, a pequeña escala y un estricto control de calidad de cada ingrediente, por lo que el objetivo de este trabajo fue desarrollar una

formulación oficial líquida, lo que tiene un efecto muy beneficioso para la preparación de varias recetas magistrales de referencia en el futuro.

Antecedentes

Un estudio retrospectivo de la utilidad de los genéricos y fármacos utilizados en la farmacia hospitalaria del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC) revela una alta demanda de medicamentos a base de plantas que facilitan el acceso al mercado de medicamentos extranjeros, así como la estrecha relación entre farmacéuticos y médicos en un ámbito hospitalario. La investigación demuestra que el trabajo del farmacéutico es tradicional y a la vez insustituible (Feal et al,2020, p.83).

El Real Decreto 175/2001 de 16 de marzo de 2001, aprueba las normas para la correcta fabricación y control de calidad de formas farmacéuticas y preparados farmacéuticos fiables. Si bien el formulario nacional emitido con anterioridad a esta norma establece condiciones especiales para la adecuada producción y control de determinadas formas farmacéuticas y preparados farmacéuticos fiables, sin perjuicio de posibles modificaciones de la legislación para regular esta materia, este Real Decreto adopta los artículos 35 y 36 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, por la que aprueban las normas para la correcta elaboración y control de calidad de los ingredientes básicos y preparados farmacéuticos en general (Estrada & Quezada, 2018, p.67).

Desde la antigüedad, la gente ha recolectado plantas para preparar medicinas para tratar enfermedades. La preparación magistral de medicamentos sigue siendo una actividad farmacéutica atractiva, aunque la cantidad de formas autorizadas y medicamentos distribuidos en farmacias y servicios médicos hospitalarios es actualmente pequeña en comparación con la cantidad de medicamentos industriales distribuidos y utilizados. Si el desarrollo de la medicina personalizada para pacientes se entiende como un ideal terapéutico y se reconoce que no hay dos pacientes iguales, entonces el futuro de la formulación como sistema para crear medicina personalizada es prometedor (Carvajal et al, 2011).

Se expreso la necesidad de preparaciones oficinales, porque son diferentes en dosis, forma de dosificación, etc. Ya que podría asignarse a un grupo de pacientes que no estaban satisfechos con los productos producidos. También se pueden dispensar con receta o sin receta dependiendo de los principios activos que contengan y se puedan hacer por lotes según las necesidades del paciente. Como farmacéuticos, hemos obtenido un certificado para la producción de formas farmacéutica tópicas, semisólidas, ungüentos, formas farmacéuticas liquidas (soluciones, suspensiones, jarabes), formas farmacéuticas orales (papel, cápsulas). También hacemos

cosmética a medida para aquellos que quieren un producto personalizado con la misma calidad que cualquier producto genérico.

Objetivos de la investigación

Objetivo general

Elaborar y realizar el control de calidad de una formulación oficial líquida agua conservante como efecto vehicular.

Objetivos específicos

- Elaborar el procedimiento operativo estandarizado para la fórmula oficial líquida agua conservante como efecto vehicular.
- Determinar la formulación óptima que permita obtener una fórmula oficial de calidad y reproducible.
- Realizar los ensayos correspondientes al control de calidad de la fórmula oficial líquida como efecto vehicular y elaboración del producto final.
- Actualizar el procedimiento operativo estandarizado inicial con los datos obtenidos de la elaboración de la formulación óptima.

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO

1.1. Farmacotécnica

Se la define como la ciencia encargada del estudio de las diversas manipulaciones de las materias primas (es decir los ingredientes activos e inactivos de los medicamentos), con el fin de darles una forma adecuada para ser administrada al paciente según dosis e indicaciones prescriptas por el médico. Existe en el segundo año de la carrera porque es una ciencia aplicada y los estudiantes ya deben tener conocimientos básicos de matemáticas y química física así como conocimientos generales introductorios en farmacia, lo que ayuda a los estudiantes a comprender todas las formas básicas de la medicina, su preparación en hospitales u otras oficinas de farmacia y luego se explicaran los procedimientos correctos y responsables, la importancia de su correcta y responsable preparación, porque sus usuarios finales son los pacientes, a quienes las personas enfermas recurren y confían en los médicos (SEFH, 2014, p.1).

El departamento de tecnología farmacéutica es una parte importante de los servicios de farmacia del hospital. Con las medidas adoptadas, se intenta mantener el objetivo principal de asegurar la fácil disponibilidad de formas farmacéuticas adaptadas a necesidades específicas de un hospital o de un paciente particular, independientemente de la disponibilidad de mantener siempre un nivel de calidad adecuado (Piñeiro, 2011).

La producción y procesamiento de fármacos es una actividad desarrollada por los químicos médicos o bioquímicos a lo largo de los años, a medida que avanza a la industria farmacéutica se limita el ajuste de dosis en la farmacoterapia de los pacientes, por lo que la tecnología farmacéutica se considera una disciplina. Es por esto que las funciones esenciales de los hospitales deben brindar a través de los servicios de farmacia siempre y cuando guiado por un Bioquímico Farmacéutico (Piñeiro, 2018, p 12).

1.2. Fórmulas magistrales

Fórmula magistral (FM) es el medicamento para un paciente individual, preparado por o bajo la supervisión de un químico o farmacéutico - bioquímico directamente de acuerdo con una prescripción médica detallada para el medicamento que contiene, según lo especificado en las

normas farmacéuticas, técnicas y científicas, dispensando en una farmacia o servicio de farmacia con información adecuada para el usuario (Cuevas, y otros, 2015).

1.2.1. Requisitos de las fórmulas magistrales

- Producción de sustancias con efectos e indicaciones legalmente reconocidos de acuerdo con las directrices del Formulario Nacional (FN).
- Si los métodos no están disponibles, se puede solicitar uno legalmente acreditado de la autoridad sanitaria competente, puede ser requerido para realizar una o más etapas de preparación control de fórmulas magistrales.
- Se adherirá a especificaciones debidamente definidas y con control de calidad.
- Las FM irán acompañadas del nombre del farmacéutico responsable y de la información necesaria para su correcta identificación, conservación y uso.
- Las FM para animales será recetada por su veterinario y será preparada por o bajo la dirección de un farmacéutico en su oficina de farmacia (Cumbreño & Pérez, 2018).

Los tipos de fórmulas autorizadas que se producen son productos de varias especialidades dependiendo de las necesidades del paciente, la enfermedad y la patología identificadas, tales como cremas, geles, ungüentos, lociones, soluciones, suspensiones, jarabes, capsulas (dosis), champús, jabones líquidos y así sucesivamente (Herrero, 2018).

Algunos beneficios de las fórmulas magistrales:

- Usar medicamentos individuales, seguros y efectivos.
- Acceso a asociaciones farmacéuticas que no están disponible en el mercado.
- Preparar dosis especiales de medicamentos que no están disponibles.
- Adquirir consumibles listos para usar según el paciente y la patología.
- Los pacientes pueden afrontar los costes (Herrero, 2018).

Equipos utilizados para formular las principales fórmulas:

- Cámara de flujo laminar vertical
- Balanzas analíticas
- Medidor de pH funcional
- Baño María de 13 litros

1.3. Preparado oficial

Una preparación oficial (PO) es un medicamento elaborado por un farmacéutico o bajo la dirección de un farmacéutico, dispensando en su farmacia, listado y descrito en el Formulario Nacional y destinado al suministro directo a los pacientes por medio de una farmacia o servicio farmacéutico (ARCSA, 2017, p.3).

Los requisitos son:

- Listado y descrito en el Formulario Nacional.
- Seguir las reglas de la Farmacopea.
- Ser ejecutados por un farmacéutico o bajo su dirección o servicio de farmacia que dispense el medicamento.
- Deben ofrecerse y distribuirse bajo el nombre del principio activo (p.a.) o, caso contrario, con el nombre genérico, científico o del Formulario Nacional; pero nunca como marca comercial.
- Los preparados oficinales irán acompañados del nombre del farmacéutico que los elaboró y de la información necesaria para su correcta identificación, conservación y uso.
- En casos excepcionales, las farmacias y servicios médicos con los fondos necesario podrán exigir una o más etapas de elaboración o control de calidad de los dispositivos legalmente aprobados por la autoridad sanitaria, pero solo para los centros comerciales que requieran receta médica (Feal et al. 2020, p. 89).

1.4. Procedimientos operativos estandarizados

Los POE son instrucciones escritas para varias operaciones específicas o generales y aplicables a varios productos o insumos que describen una serie de procedimientos y actividades a realizar en un lugar específico. Esto ayuda a que todos en la organización sepan exactamente qué hacer al aplicar el contenido del POE. Los POE aseguran que las tareas se realicen de acuerdo con los mismos procedimientos y se utilizan para evaluar a las personas y comprender su desempeño. Al verificar regularmente, pueden observar su liquidez y continuar capacitando al personal experimentado. Otra ventaja importante es que facilitan la comunicación entre las distintas partes de la empresa y facilitan las autoinspecciones y auditorías. El propósito de un POE es proporcionar registros que demuestren el control de procesos, reducir o eliminar las desviaciones o errores de riesgos en la inocuidad de los alimentos y garantizar la ejecución segura de las tareas (AMMAT, 2018, pp 4-5).

Para garantizar la uniformidad, reproducibilidad y consistencia de las características de los productos o procesos que se realizan en la empresa, es necesario organizar adecuadamente al personal utilizando procedimientos operativos estandarizados (POE), que en inglés es Standard Operation Procedures” (SOPs), donde funciones y responsabilidades se describen en detalle. Son procedimientos escritos que describen y explican la mejor manera de realizar tareas para lograr objetivos específicos (Marulanda, 2019, p. 41).

Además de la limpieza y desinfección, las plantas de procesamiento de alimentos realizan una serie de operaciones y actividades que deben ser estandarizadas y registradas por escrito para evitar errores que puedan poner en peligro la seguridad del producto final. Algunos ejemplos son: termómetros de monitoreo, recetas para todas las comidas preparadas, transporte de alimentos, selección de ingredientes, mantenimiento de alimentos preparados calientes, etc. (Gacetilla, 2019, p.216).

La implementación del POE es requerida por las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y los estándares internacionales como los estándares ISO. Su aplicación ayuda a asegurar que se mantengan los niveles de calidad y servicio, y su finalidad, además de proporcionar registros que demuestren el control de los procesos, es reducir o eliminar los errores y riesgos de inocuidad de los alimentos y garantizar que las tareas se realicen correctamente. A continuación, se describen algunos de los pasos necesarios para controlar estos procedimientos y la cooperación entre los procesadores de alimentos para monitorearlos (Jaico, 2019, pp.4-5).

1.5. Formas farmacéuticas

La forma de dosificación farmacéutica es el producto de un proceso tecnológico que le otorga al fármaco las propiedades suficientes para su administración, correcta dosificación y efecto terapéutico (Vila Jato, 2001, pp. 120-145).

Hay muchos propósitos para convertir un ingrediente activo en una forma farmacéutica; los más comunes son los siguientes:

- Capacidad de utilizar principios activos en dosis muy pequeñas.
- Protege los principios activos de los elementos atmosféricos.
- Protege el principio activo de los efectos nocivos del medio estomacal.
- Mejorar las propiedades organolépticas de los principios activos.
- Disponible en forma líquida para principios activos sólidos.
- Posibilita la introducción de principios activos por vías específicas.

- Controla la absorción de los principios activos.
- Orientación selectiva de principios activos a órganos o tejidos específicos (Vila Jato, 2001, pp. 120- 145).

En la tabla 1.1. se muestra las vías de administración ya que actualmente hay muchas opciones para la administración en el cuerpo:

Tabla 1-1: Principales vías de administración de fármacos de acuerdo a su lugar

Lugar de administración	Tipo de administración
Corazón	Intracardiaca
Arterias	Intraarterial
Venas	Intravenosa
Boca	Oral
Tracto gastrointestinal	Peroral
Uretra	Intrauretral
Vagina	Vaginal
Piel	Cutáneo/transdérmica
Tejido subcutáneo	Subcutáneo
Musculo	Intramuscular
Cavidad nasal	Intranasal
Pulmón	Pulmonar

Fuente: Vila Jato, 2021, pp. 133.

Realizado por: Mañay Bonilla, Pamela, 2022.

1.5.1. Clasificación de las fórmulas farmacéuticas.

Los preparados farmacéuticos se clasifican según el lugar de administración:

- **Orales:** Es la vía más común de administración de fármacos y consiste en el paso de los fármacos desde la boca al estómago hasta la parte proximal del intestino delgado donde luego son absorbidos (Beleño, 2013, p.1); pueden estar en forma farmacéutica líquida o sólida, pueden ser soluciones, jarabes, elixires, cápsulas, tabletas, grageas, gránulos, emulsiones, suspensiones (Vila Jato, 2001, pp. 120-145).
- **Rectal:** Medicamentos administrados directamente en el ano humano para efectos locales o sistémicos, o pueden usarse con fines de diagnóstico. Pueden ser (Calvo, 2015, p.4):
 - Supositorios
 - Cápsulas rectales
 - Soluciones, emulsiones y suspensiones rectales
 - Polvos y comprimidos para soluciones y suspensiones rectales
 - Preparaciones rectales semisólidas

- Espumas rectales

- **Vaginal:** Son preparados líquidos, semisólidos o sólidos que se administran por vía vaginal, generalmente de acción tópica. Estas formas de dosificación se utilizan a menudo para tratar problemas ginecológicos. Estos pueden ser: (Calvo, 2015, p.4).
 - Soluciones
 - Suspensiones
 - Emulsiones
 - Gel vaginal
 - Crema vaginal
 - Espuma vaginal
 - Óvulos
 - Comprimidos
 - Cápsulas

- **Parenteral:** es una preparación estéril destinada a inyección, infusión o implantación en humanos o animales. Deben ser producidos utilizando métodos que aseguren la esterilidad, evitando la presencia de contaminantes y pirógenos, así como el crecimiento de los microorganismos que puedan estar presentes (Vila Jato, 2001, pp. 120-145):
 - Soluciones
 - Suspensiones
 - Emulsiones o Polvos

- **Tópicos (sobre la piel y mucosas):** los fármacos que se esparcen sobre la piel y las mucosas (como la nariz, los ojos o los oídos) se utilizan por vía tópica y tenemos las siguientes formas:
 - Polvos
 - Pomadas
 - Cremas
 - Gele
 - Pastas
 - Espumas
 - Ungüentos (Vila Jato, 2001, pp. 120-145).

Dependiendo de la forma de dosificación, se clasifican de la siguiente manera:

- Sólidas
- Semisólidas
- Líquidas
- Gaseosas (Vila Jato, 2001, pp. 120-145).

1.6. Control de calidad de formas farmacéuticas líquidas

Debe hacerse una distinción entre artículos generales y artículos específicos.

Artículos generales:

- Homogeneidad de masas (disoluciones y emulsiones)
- Mediciones de viscosidad o estudios reológicos (suspensiones y emulsiones).
- Determinación del valor de pH.
- Estabilidad (suspensiones y emulsiones).
- Homogeneidad y dispersión (suspensiones y emulsiones).
- Control microbiano (Dutto y Uema, 2017, p. 2).

Artículos específicos: Varían según lo que se esté probando: gotas orales, jarabes, elixires o suspensiones.

- Gotas orales: determinar dosis y uniformidad de la dosis.
- Jarabes: propiedades organolépticas (claro, viscosos y con sabor agradable), propiedades físicas (viscosidad, propiedades ópticas y densidad), propiedades químicas (estimación de sacarosa y azúcar invertido) y adulteración (reducción del contenido de sacarosa).
- Elixir: grado alcohólico.
- Suspensiones: homogeneidad contenido, condiciones de sedimentación y grado de floculación, redispersabilidad (Dutto y Uema, 2017, p. 2).

1.6.1. El envase primario del medicamento

Los productos líquidos se pueden llenar con buretas adecuadas, cilindros graduados o vasos de precipitados.

Para los productos semisólidos, se envasan en frascos o tubos dependiendo del grado o consistencia. Si se envasan en frascos, use una espátula y el suficiente destreza para lograr un llenado parejo, una superficie lisa si el recipiente está completamente lleno o una forma de cráter si el relleno está incompleto.

El llenado del tubo puede hacerse con la masa fundida, si su composición lo permite, siempre en la última parte del tubo que llega al dosificador a la oficina de farmacia cuando es de aluminio, o haciendo un magdaleón en papel enrollado de diámetro ligeramente inferior al del tubo, que se introduce también por la parte final y se empuja el contenido hacia el interior del tubo.

Si el tubo es de plástico y no se dispone de selladora, deberá llenarse la parte superior mediante una jeringa u otra herramienta adecuada (Deidda et al., 2018, p.6).

Elegir un frasco o tubo depende de dos factores:

- Uso previsto del producto.
- Consistencia de la dosis: las formas de dosificación semisólidas consistentes se envasan mejor en frascos.

Control de proceso y control final

El control de calidad de los preparados terminados se realiza mediante la cumplimentación de los procedimientos recogidos en el Formulario Nacional. En el RD175/2001 define los siguientes controles mínimos para los productos finales:

- a) Fórmulas magistrales: consultar el perfil organoléptico.
- b) Fórmulas magistrales tipificadas y preparados oficinales autorizadas: las medidas de control son las especificadas en la prescripción nacional.

En los preparados oficiales, la farmacia almacena y conserva una muestra de cada lote preparado, suficiente para un examen completo, el plazo de validez es de un año a partir de la fecha de caducidad.

Fecha de caducidad

En los preparados oficinales y en las fórmulas magistrales tipificada se establecerá la fecha de caducidad, de acuerdo con la caducidad que figure en la monografía del Formulario Nacional. En el resto de las fórmulas magistrales la fecha se determinará de acuerdo con la duración del tratamiento prescrito (Deidda et al., 2018, p.6).

1.6.2. Dispensación

Las fórmulas magistrales y las preparaciones de medicamentos se distribuirán con información suficiente para garantizar una identificación, almacenamiento y uso adecuados. Esta información estará compuesta por los datos señalados en la etiqueta y contenidos en el prospecto y deberá corresponder al contenido de la monografía en el Formulario Nacional (Aréstegui, 2019, p.19).

1.6.3. Etiquetas

Las etiquetas de los paquetes de recetas y formularios deben estar en texto claro y legible, y el paquete primario debe contener la siguiente información:

- Denominación del preparado oficial o, en su caso, de la fórmula magistral tipificada.
- Oficina de farmacia para dispensación completamente identificada (nombre del propietario, dirección, teléfono y número de la oficina de farmacia).
- Número de registro del libro de fórmulas o número de lote durante la preparación de la fórmula.
- Nombre, apellido del médico y del paciente.
- Composición de calidad.
- Forma de administración, forma farmacéutica y volumen dispensado.
- Condiciones de conservación.
- Fecha de elaboración y fecha de caducidad.

ADVERTENCIA: Mantener fuera del alcance de los niños (ArésteGUI, 2019, p.19).

1.7. Agua conservante



Ilustración 1-1: Agua conservante

Fuente: (DiarioFarma, 2016)

La solución concentrada de parabenos descrita en la Formulario Nacional es un conservante antimicrobiano con un amplio espectro de actividad. Se utiliza al 1% disuelto en agua para formar. Es altamente sinérgico y activo en un amplio rango de pH. La fórmula es:

- Parahidroxibenzoato de metilo, 8 %
- Parahidroxibenzoato de propilo, 2 %
- Agua purificada csp, 100 g (FORMULARIO NACIONAL, 2014, p. 217-218).

1.7.1. Parahidroxibenzoato de metilo (E-218)

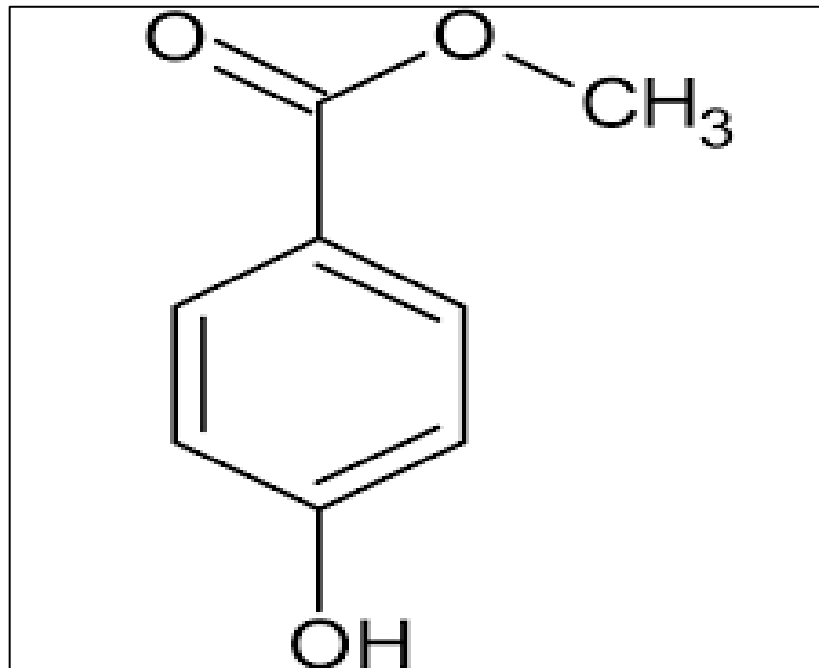


Ilustración 2-1: Estructura química del Parahidroxibenzoato de metilo

Fuente: (DiarioFarma, 2016)

Es ampliamente utilizado como conservante antimicrobiano en preparaciones cosméticas, alimentarias y farmacéuticas. Puede usarse solo o en combinación con otros parabenos u otros antimicrobianos. Los parabenos son efectivos en un amplio rango de pH y tienen una actividad antimicrobiana de amplio espectro, aunque son más efectivos contra levaduras y mohos. La actividad antimicrobiana aumenta al aumentar la longitud de la cadena alquílica, pero la solubilidad en agua disminuye; por lo tanto, las mezclas de parabenos se utilizan a menudo para una conservación eficaz. La eficacia del conservante también se puede mejorar añadiendo propilenglicol (2-5 %) o combinando parabenos con otros agentes antimicrobianos. Dado que los parabenos, especialmente las sales de sodio, tienen baja solubilidad, se usan con más frecuencia en las formulaciones. Sin embargo, aumentará el pH de las preparaciones débilmente amortiguadas. El metilparabeno (0,18 %) se utiliza junto con el propilparabeno (0,02 %) para conservar diversas preparaciones farmacéuticas parenterales.

Los parabenos son más activos contra levaduras y mohos que contra bacterias. También son más activos contra las bacterias grampositivas que contra las bacterias gramnegativas. El metilparabeno fue el menos activo de los parabenos; la actividad antibacteriana aumentó con el aumento de la longitud de la cadena de alquilo. Si se produce un efecto sinérgico, la actividad se puede mejorar mediante el uso de una combinación de parabenos. Por lo tanto, las combinaciones

de parabenos de metilo, etilo, propilo y butilo a menudo se usan juntas. Se ha informado que la adición de otros excipientes como: propilenglicol (2-5%), alcohol fenético y ácido acético también puede aumentar la actividad debido a los efectos sinérgicos. El efecto se crea utilizando una combinación de parabenos y otros conservantes antimicrobianos. El hidrolizado tiene poca actividad antibacteriana.

Tabla 2-1: Usos del Metilparabeno en preparaciones farmacéuticas

Usos	Concentración (%)
IM, IV, inyecciones SC,	0.065 – 0.25
Soluciones inhalatorias	0.025 – 0.07
Inyecciones intradérmicas	0.10
Soluciones nasales	0.033
Preparaciones oftálmicas	0.015 – 0.2
Soluciones orales y suspensiones	0.015 – 0.2
Preparaciones rectales	0.1 – 0.18
Preparaciones tópicas	0.02 – 0.3
Preparaciones vaginales	0.1- 0.18

Fuente: (DiarioFarma, 2016)

1.7.1.1. Efectos secundarios

Las dosis bajas pueden causar asma, urticaria y reacciones alérgicas. En personas alérgicas al ácido salicílico, puede causar intolerancia.

En grandes dosis, se mezcla con ácido ascórbico (E300) para formar benceno, un hidrocarburo cancerígeno. Cuando se mezcla con sulfitos o ciertos colores artificiales, puede causar TDAH y otros problemas neurológicos. Su acumulación en el organismo puede contribuir a la aparición de tumores a largo plazo.

Conscientes de estos efectos, las marcas populares de refrescos que contienen altos niveles de benzoatos han reformulado sus bebidas en los últimos años para cumplir con los límites de salud y seguridad o han reemplazado los conservantes con otros conservantes menos dañinos. Está prohibido su uso en la alimentación animal, ya que es letal para perros y gatos incluso en pequeñas dosis. Causó convulsiones en estudios con animales (Reiger, 2017, p. 1).

1.7.2. Parahidroxibenzoato de propilo (E-216)

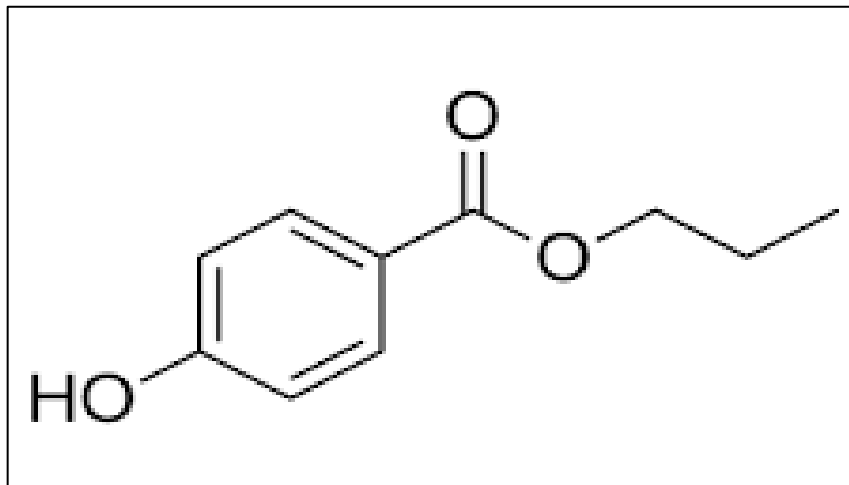


Ilustración 3-1: Estructura química del Parahidroxibenzoato de propilo

Fuente: (Atienza, 2018)

Es un éster etílico sintético del ácido benzoico. Los ácidos benzoicos, benzoatos y parabenos se encuentran comúnmente en la mayoría de las frutas, especialmente en las bayas. Los arándanos son una fuente muy rica de ácido benzoico. Además de las frutas, los benzoatos se encuentran naturalmente en los champiñones, la canela, el clavo y algunos productos lácteos (como resultado de la fermentación bacteriana). Para fines comerciales, el ácido benzoico se prepara químicamente a partir de tolueno seguido de esterificación (Atienza, 2018).

El ácido benzoico y los benzoatos se utilizan como conservantes contra levaduras y hongos. No son muy efectivos contra las bacterias. La actividad no depende del grado de acidez. Los parabenos tienen poca solubilidad, lo que limita su uso (Atienza, 2018).

Es ampliamente utilizado como conservante antimicrobiano en preparaciones cosméticas, alimentarias y farmacéuticas. Puede usarse solo o en combinación con otros parabenos u otros agentes antimicrobianos. Los parabenos son efectivos en un amplio rango de pH y tienen una actividad antimicrobiana de amplio espectro, aunque son más efectivos contra levaduras y mohos. Debido a la baja solubilidad de los parabenos, las sales de parabenos, especialmente las sales de sodio, se utilizan a menudo en las formulaciones. Como resultado, el pH de las preparaciones débilmente amortiguadas es más alcalino.

No hubo efectos secundarios a las concentraciones utilizadas. En algunas personas, los parabenos liberan histamina, lo que puede provocar una reacción pseudoalérgica. La presencia de E216 en

los cosméticos puede causar sensibilización por contacto, lo cual es inusual para el uso alimentario (Atienza, 2018).

Tabla 3-1: Usos del propilparabeno en preparaciones farmacéuticas

Usos	Concentración (%)
IM, IV, inyecciones SC,	0.005 – 0.2
Soluciones inhalatorias	0.015
Inyecciones intradérmicas	0.02 – 0.26
Soluciones nasales	0.017
Preparaciones oftálmicas	0.005 – 0.01
Soluciones orales y suspensiones	0.01 – 0.02
Preparaciones rectales	0.02 – 0.01
Preparaciones tópicas	0.01 – 0.6
Preparaciones vaginales	0.02 – 0.1

Fuente: (Atienza, 2018)

CAPÍTULO II

2. MARCO METODOLÓGICO

2.1. Tipo y diseño de investigación

Este trabajo tiene un diseño experimental de tipo correlacional, basado en la preparación de la fórmula oficial líquida agua conservante utilizando métodos analíticos, cuyos resultados se expresarán cuantitativamente.

2.2. Lugar de investigación

El trabajo experimental se realizó en las instalaciones de la Facultad de Ciencias de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo en las instalaciones del Laboratorio de Análisis Bioquímico y Bacteriológico; Laboratorio de Tecnología Farmacéutica y Laboratorio de Fórmulas Magistrales y Oficinales.

2.3. Diseño experimental

Este estudio se utilizará un diseño experimental ya que se manipularán las variables, se evaluará el control de calidad de la formulación y se evaluará sus propiedades.

2.3.1. Población de estudio y/o tamaño de la muestra y/o método de muestreo

- **Población de estudio:** Tres lotes de 10 unidades de producto terminado “fórmula oficial líquida agua conservante”.
- **Tamaño de muestra:** Dos lotes de 10 unidades de la formulación óptima.
- **Método de muestreo:** muestreo al azar.

2.3.2. Identificación de variable

- **Variable dependiente:** consistencia de la fórmula oficial líquida y pH.
- **Variable independiente:** concentración del principio activo y de los excipientes.

2.4. Materiales, reactivos y equipos

2.4.1. Materiales

- Vasos de precipitación 50 mL, 100 mL, 150 mL y 250 mL.
- Matraz volumétrico de 50 mL ,100mL, 250 mL y 1000 mL.
- Tubos de ensayo.
- Bureta graduada de 25 mL y 50 mL.
- Probeta 50mL y 100mL.
- Pipetas graduadas de 5 mL y 10mL.
- Pipetas volumétricas 3 mL, 5mL y 10 mL.
- Matraz Erlenmeyer 100 mL y 250 mL.
- Picnómetro.
- Termómetro de vidrio.
- Cajas Petri.
- Gradilla.
- Soporte universal.
- Pinzas para soporte universal.
- Reverbero.
- Espátula de acero inoxidable.
- Varilla de agitación.

2.4.2. Equipos

- Balanza analítica
- Estufa
- Autoclave
- Baño maría
- Agitador mecánico

2.4.3. Materias primas

- Parahidroxibenzoato de metilo
- Parahidroxibenzoato de propilo
- Agua purificada
- Agua destilada

2.4.4. Reactivos y soluciones

- Agua destilada
- Alcohol etílico 96%
- Agar Plate Count AgarPCA
- Agar Dextrosa Saboraud
- Agar Manitol Salado
- Hidróxido de sodio 0.1 M
- Hidróxido de sodio 0.01 M
- Solución indicadora Fenolftaleína
- Solución indicadora verde de bromocresol
- Solución de cloruro férrico

2.5. Metodología

2.5.1. Establecer la estructura base de los POE`s para la fórmula oficial líquida agua conservante

- El POE se elabora teniendo en cuenta la información bibliográfica obtenida en el mismo.
- Se buscó modelos de POEs para formas farmacéuticas líquidas.
- *Elaboración:* Se precisó la estructura de los POE denominado POE FL 01 mediante el desarrollo y regulación del laboratorio autorizado y de la formulación farmacéutica del Laboratorio de Fórmulas Magistrales y Oficinales de la Facultad de Ciencias de la ESPOCH, conformado por:
 - Objetivo
 - Alcance
 - Responsable
 - Definición
 - Desarrollo
 - Referencia
 - Cambios y registros
 - Anexos
- Luego de finalizado, elaborado y adaptado al formato de guía descrito, la formulación oficial líquida agua, una vez concluida su redacción fueron revisados, corregidos y aprobados.

- La revisión bibliográfica se basa principalmente en recopilaciones oficiales (Farmacopeas y Formularios Nacionales) e integra la información a la estructura de los POE's para el control de calidad de la materia prima, producción de la formulación oficial líquida agua conservante para preparados médicos.

2.5.2. *Objetivo, alcance y responsable*

- En el objetivo, el propósito del documento se determina en función de la importancia de desarrollar la fórmula oficial.
- Alcance: Representa al público que puede comprender, aplicar y participar activamente en la actualización a través de insumos científicos validados.
- Responsable: describe a un profesional que es capaz de utilizar la preparación de documentos y realizar correctamente cada procedimiento de preparación, control de calidad físico, químico y microbiológico.

2.5.3. *Definiciones*

En la sección de definiciones, luego de la revisión bibliográfica, se definen de 5 a 20 palabras para mejorar la comprensión del documento.

2.5.4. *Desarrollo*

Muestra cada procedimiento de prueba de control de calidad y la preparación de productos farmacéuticos líquidos con agua conservante en cada paso del proceso real para lograr la mejor formulación farmacéutica.

Todos los materiales, equipos y reactivos utilizados en el POE se compilan y enumeran a partir de la bibliografía oficial.

2.6. *Control de calidad de la materia prima*

En esta etapa, además de los ensayos descritos en las monografías oficiales de la Real Farmacopea Española y la Farmacopea Europea 10ª edición y UPS 38 - NF 33 (Anexo B y C), las propiedades organolépticas de las propiedades fisicoquímicas se describen en tablas nacionales. son evaluados.

Las pruebas realizadas se detallan a continuación:

2.6.1. Control de calidad del Parahidroxibenzoato de metilo

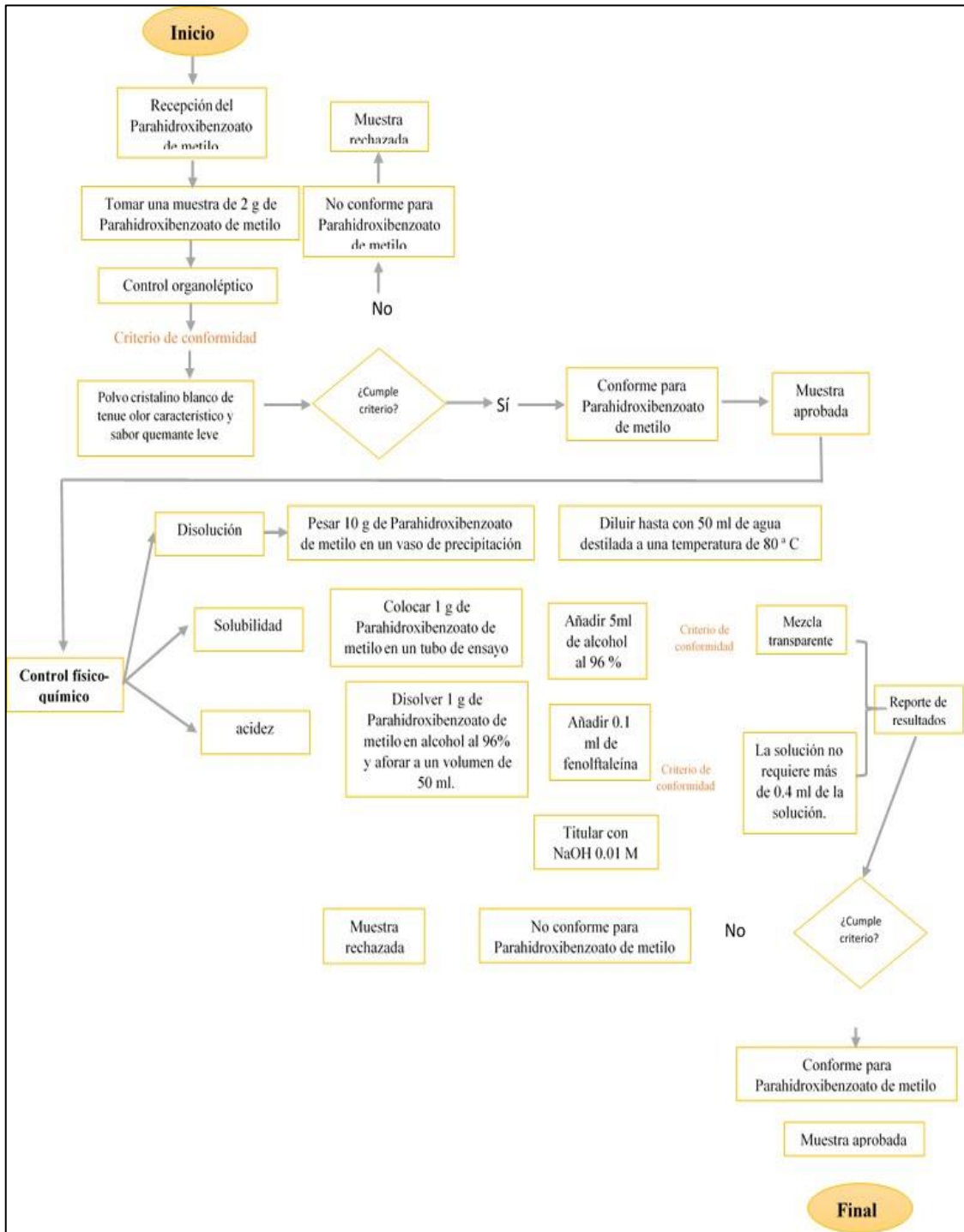


Ilustración 1-2: Control de calidad del Parahidroxibenzoato de metilo

Realizado por: Mañay Bonilla, Pamela, 2022.

2.6.2. Control de calidad del Parahidroxibenzoato de propilo

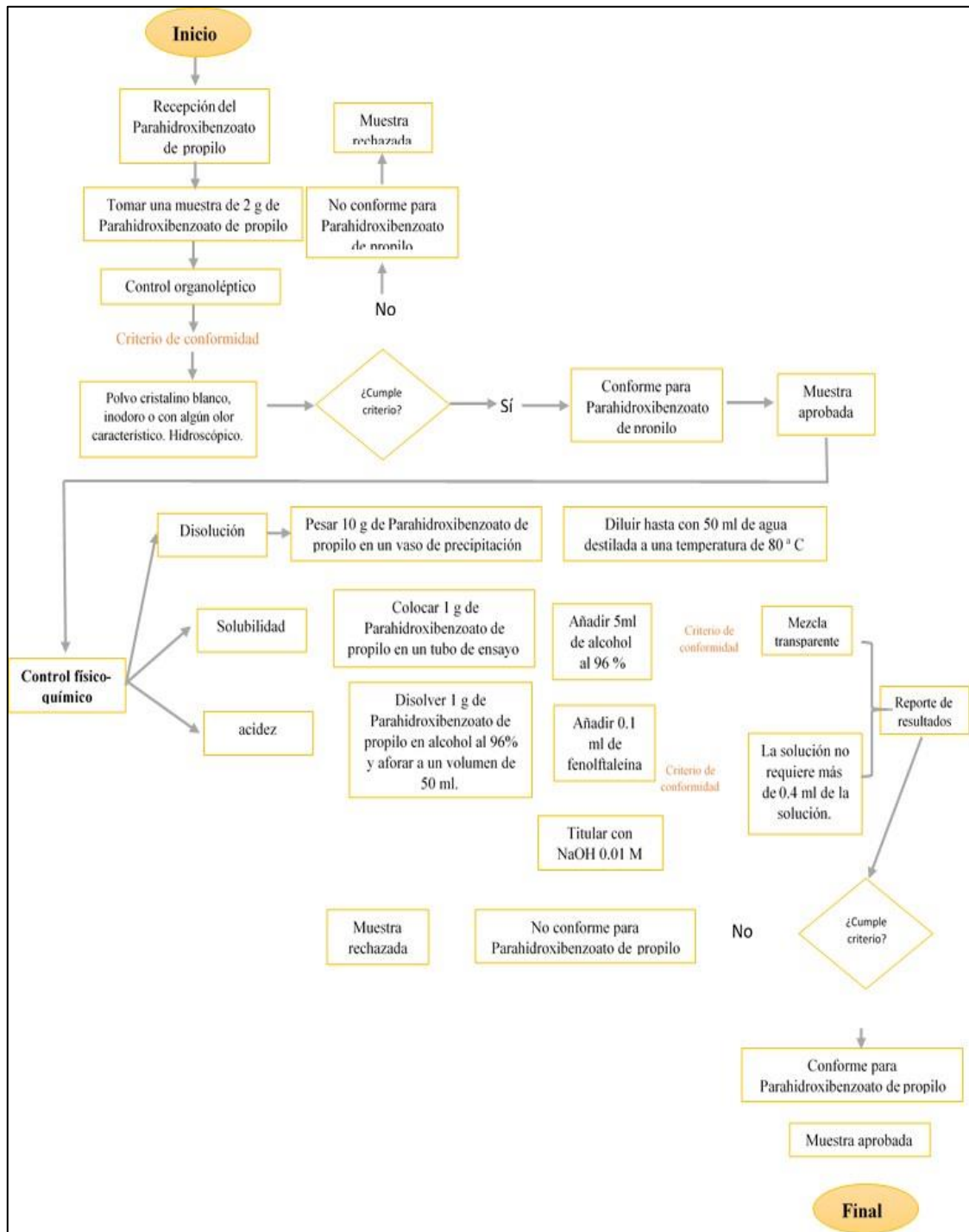


Ilustración 2-2: Control de calidad del Parahidroxibenzoato de propilo

Fuente: Mañay, Pamela 202

2.7. Preparación de la fórmula oficial líquida agua conservante.

La preparación tuvo como base el procedimiento normalizado para la elaboración de soluciones descrita en el Formulario Nacional 3ra edición de la AEMPS. Obteniéndose la formulación para preparar 100 ml de agua conservante.

Fórmula patrón (100 ml) (FT-FN)

- Parahidroxibenzoato de metilo0,08 g
- Parahidroxibenzoato de propilo0,02 g
- Agua purificadac.s.p. 100 mL

Cada lote se envaso en frasco topacio de 125 ml con tapón a rosca.

La formulación se denominó como FT-FN.

La variación en la concentración de principios activos, se fundamentó en los rangos terapéuticos según el formulario nacional de la AEMPS que cumple con propiedad conservante.

Tabla 1-2: Concentración de parabenos que se adicionan a una fórmula como agua conservante

mL de agua conservante a añadir por 100 mL de FOL (mL)	mL de agua conservante a añadir por 100 mL de FOL (%)
20	0.02
30	0.03
40	0.04
50	0.05
60	0.06
70	0.07
80	0.08
90	0.09

Fuente: Formulario Nacional, 2019

Realizado por: Mañay Bonilla, Pamela, 2022.

2.7.1. Procedimiento para la preparación de la fórmula oficial líquida de agua conservante.

Una vez preparados los 2 lotes de 100ml de Agua conservante, se dividió en frascos topacio de 125 ml; a partir de los cuales se procedió a realizar los análisis de control de calidad pertinentes en los diferentes tiempos necesarios para verificar su calidad y durabilidad.

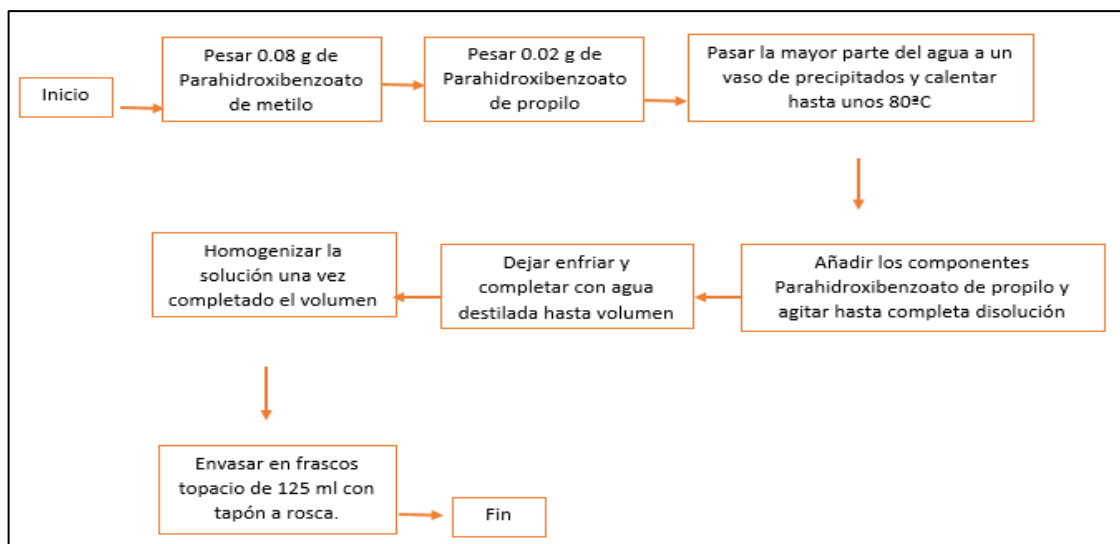


Ilustración 3-2: Procedimiento para la preparación de la fórmula oficial líquida de agua conservante

Realizado por: Mañay Bonilla, Pamela, 2022.

2.8. Análisis de formulaciones oficiales

De acuerdo con la bibliografía revisada, para el análisis de estabilidad de las fórmulas oficiales del agua conservante, lo ideal es tomar los datos del tiempo inicial, es decir, del día 0, después fueron sometidas a condiciones de refrigeración (2-8°C) y a temperatura ambiente. Realizando muestreos a los 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 45, 60 días, para la evaluación física, día 0 y 60 para el análisis químico y los días 30 y 60 para los estudios microbiológicos.

2.9. Estudio de estabilidad de la formulación oficial líquida agua conservante

2.9.1. Evaluación de la estabilidad física

La estabilidad física de la formulación oficial líquida fue determinada mediante la observación directa de las muestras, tomando en cuenta algunas pruebas como:

2.9.1.1. Características organolépticas

En este ensayo se evaluará el color, sabor y olor de las formulaciones, se coloca 10 mL de muestra en un vaso de precipitación, en él se puede determinar el color que presentan las suspensiones, además es posible percibir el sabor y olor que poseen las mismas.

2.9.1.2. Presencia de partículas extrañas

Para esta prueba se toma una cantidad considerable de la muestra y se la dispone en una placa Petri, con el fin de observar en ella la presencia o ausencia de algún tipo de partículas extrañas.

2.11.1.3. pH

Para el análisis de esta propiedad, se emplea un potenciómetro, según datos de la USP previo a realizar las mediciones de pH, el equipo mencionado anteriormente debe ser calibrado de acuerdo a especificaciones de la monografía del agua conservante (4,5 – 5,5), además los datos deben ser obtenidos a una temperatura de $25 \pm 2^\circ \text{C}$ o de acuerdo a monografías individuales.

2.10. Control de calidad de la fórmula oficial líquida Agua Conservante.

La solución de Agua Conservante se valoró de acuerdo con las características y procedimiento descritos en la Farmacopea de los Estados Unidos “USP 35” y en el Formulario Nacional 3ra edición de la AEMPS.

2.10.1. Verificación de peso descontando el envase primario

- Se realizó una tabla en donde se plasmará los pesos de la formulación y restará los contenedores vacíos en la Tabla
- La fórmula de pesaje se utilizará como referencia para el diseño de la prueba de peso del contenedor principal, que liberará el contenedor para calcular la desviación estándar, la desviación estándar no debe ser mayor al 5% para aceptarlo. se pesarán los envases para obtener un peso medio.
- Las preparaciones envasadas en envases primarios se realizarán de la misma forma.
- Para el peso de la formulación se obtendrá por diferencia del peso obtenido anteriormente.

$$V_p = P_f - P_v$$

Dónde:

V_p = Verificación del peso descontando el envase primario.

P_v = Peso del envase vacío.

P_f = Peso de formulación en el envase primario.

- Para la desviación estándar se calculará con la formula ya establecida estadísticamente, en donde se relacionará el peso total de la formulación.

$$S = \sqrt{\frac{\sum(x - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Dónde:

S = Desviación estándar calculada.

x = Valor del peso calculado de cada muestra.

\bar{x} = Media del peso de la formulación óptima calculada en el desarrollo del análisis.

n = Tamaño de la muestra.

- Calcular el porcentaje final de la desviación estándar.

$$\%D.S = \frac{S \times 100\%}{\bar{x}}$$

Dónde:

$\%D.S$ = Porcentaje de la desviación estándar.

\bar{x} = Media del peso de la formulación óptima calculada en el desarrollo del análisis.

2.10.2. Análisis microbiológico

2.10.2.1. Preparación de la muestra

Disolver o diluir la muestra en una proporción de 1:10 (100 ml de producto por 900 ml de proteína) en solución de peptona-cloruro u otro líquido adecuado según las características del producto, se pueden requerir otros productos si se conocen las características del producto, antimicrobiano comprobado, es necesario usar un agente que inactive la reacción y continuar el experimento (CoE, 2019, p.201).

2.10.3. Inocuidad de la fórmula magistral

Evaluación de seguridad de materias primas y productos terminados:

- Realice un conteo aerobio viable total de no más de 10² microorganismos (bacterias aerobias y hongos) por gramo o mililitro utilizando agar PCA que cumpla con los requisitos nutricionales para el crecimiento microbiano.

- Evaluar la presencia de *Staphylococcus* en agar manitol salado, medio que inhibe la presencia de otros microorganismos y brinda condiciones suficientes para el desarrollo de los microorganismos, para realizar pruebas bioquímicas (catalasa y coagulasa) para identificar y verificar la presencia de *Staphylococcus* (Ejemplo: Agar sangre)
- El agar dextrosa saboraud es un medio favorable para el crecimiento de los microorganismos anteriores ya que está libre de hongos y levaduras. (CoE, 2019, p. 206).

Tabla 2-2: Medios de cultivo.

Agar	Resultado
Manitol Salado	Ausencia de <i>Staphylococcus</i> , determinado en 1g o 1mL.
Agar Plate Count Agar (PCA)	Recuento de aerobios viables, no puede superar los 10^2 microorganismos por gramo o mililitro.
Dextrosa Saboraud	Ausencia de hongos y levaduras.

Fuente: (COE, 2019)

Realizado por: Mañay Bonilla, Pamela, 2022.

2.11. Análisis estadístico

Se realizaron pruebas de chi-cuadrado sobre los datos usando la versión 2019 de Minitab Statistics usando Excel 2016 y la técnica de análisis de varianza (ANOVA).

2.11.1. Chi cuadrado X^2

- **Planteamiento de la hipótesis:**
 - Ho: Las variaciones de la formulación óptima de la formulación líquida agua conservante no dependen de la concentración de los componentes de la formulación.
 - H1: Las variaciones de la formulación óptima de la formulación líquida agua conservante dependen de la concentración de los componentes de la formulación.
- **Nivel de significancia:** Para la prueba estadística se estableció el valor de significancia de $p = 0,05$.
- **Toma de decisión**
 - Se acepta Ho: X^2 calculado $< X^2$ crítico.
 - Se acepta H1: X^2 calculado $> X^2$ crítico.

2.11.2. ANOVA

- **Suposiciones en el análisis de varianza (ANOVA):**
 - Las formulaciones siguen la distribución normal.
 - Las formulaciones tienen desviaciones estándares iguales (llamado homogeneidad de varianzas u homocedasticidad).
 - Las formulaciones son independientes.
- **Planteamiento de la Hipótesis:**
 - **H₀:** La estabilidad del peso de la formulación óptima versus la formulación tipificada de la formulación líquida agua conservante no depende la concentración de los componentes de la formulación.
 - **H₁:** La estabilidad del peso de la formulación óptima versus la formulación tipificada de la formulación líquida agua conservante depende la concentración de los componentes de la formulación.
- **Nivel de significancia:** Para la prueba estadística se estableció el valor de significancia de $p = 0,05$.
- **Toma de decisión:**
 - Se acepta H_0 : X^2 obtenido $< X^2$ crítico.
 - Se acepta H_1 : X^2 obtenido $> X^2$ crítico.

CAPÍTULO III

3. MARCO DE ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

3.1. Elaboración de los procedimientos operativos estandarizados (POE)

El desarrollo de POE garantiza la calidad de la materia prima y el óptimo desarrollo de la formulación líquida agua conservante; sin embargo, dado que pueden cambiar en el desarrollo, deben evaluarse antes, durante y después para tener un buen sistema de gestión de calidad para los cambios apropiados.

3.1.1. *Elaboración de los procedimientos operativos estandarizados (POE) de la materia prima.*

Las materias primas se sometieron a la evaluación de los POE's para evaluar su control de calidad, guiados por la monografía oficial de la Real Farmacopea Española. (Ver Anexo B y C). Cada prueba realizada es revisada y comprobada para asegurar que cumple con el control de calidad descrito en la monografía oficial.

ANEXO B: POE control de calidad Parahidroxibenzoato de propilo.			ANEXO C: POE control de calidad Parahidroxibenzoato de metilo.																			
Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.	POE CONTROL DE CALIDAD - PARAHIDROXIBENZOATO DE PROPILO	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="font-size: x-small;">CÓDIGO: POE MP 01</td> </tr> <tr> <td style="font-size: x-small;">Página: 1 de 2</td> </tr> <tr> <td style="font-size: x-small;">Edición: 2022</td> </tr> </table>	CÓDIGO: POE MP 01	Página: 1 de 2	Edición: 2022	Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.	POE CONTROL DE CALIDAD - PARAHIDROXIBENZOATO DE METILO	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="font-size: x-small;">CÓDIGO: POE MP 02</td> </tr> <tr> <td style="font-size: x-small;">Página: 1 de 2</td> </tr> <tr> <td style="font-size: x-small;">Edición: 2022</td> </tr> </table>	CÓDIGO: POE MP 02	Página: 1 de 2	Edición: 2022											
CÓDIGO: POE MP 01																						
Página: 1 de 2																						
Edición: 2022																						
CÓDIGO: POE MP 02																						
Página: 1 de 2																						
Edición: 2022																						
<p>POE CONTROL DE CALIDAD - PARAHIDROXIBENZOATO DE PROPILO</p> <p>LABORATORIO DE FÓRMULAS MAGISTRALES Y OFICINALES DE LA FACULTAD DE CIENCIAS, ESPOCH.</p>			<p>POE CONTROL DE CALIDAD - PARAHIDROXIBENZOATO DE METILO</p> <p>LABORATORIO DE FÓRMULAS MAGISTRALES Y OFICINALES DE LA FACULTAD DE CIENCIAS, ESPOCH.</p>																			
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="font-size: x-small;">REDACTADO POR: PAMELA MANAY</td> <td style="font-size: x-small;">REVISADO POR: BQF. VALERIA RODRIGUEZ</td> <td style="font-size: x-small;">APROBADO POR: BQF. VALERIA RODRIGUEZ</td> </tr> <tr> <td style="font-size: x-small;">FECHA DE REDACCION: 2022-06-03</td> <td style="font-size: x-small;">FECHA REVISION:</td> <td style="font-size: x-small;">FECHA DE APROBACION:</td> </tr> <tr> <td style="font-size: x-small;">VERSION ORIGINAL FIRMA</td> <td style="font-size: x-small;">FECHA VIGENCIA</td> <td style="font-size: x-small;">FECHA VIGENCIA</td> </tr> </table>	REDACTADO POR: PAMELA MANAY	REVISADO POR: BQF. VALERIA RODRIGUEZ	APROBADO POR: BQF. VALERIA RODRIGUEZ	FECHA DE REDACCION: 2022-06-03	FECHA REVISION:	FECHA DE APROBACION:	VERSION ORIGINAL FIRMA	FECHA VIGENCIA	FECHA VIGENCIA				<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="font-size: x-small;">REDACTADO POR: PAMELA MANAY</td> <td style="font-size: x-small;">REVISADO POR: BQF. VALERIA RODRIGUEZ</td> <td style="font-size: x-small;">APROBADO POR: BQF. VALERIA RODRIGUEZ</td> </tr> <tr> <td style="font-size: x-small;">FECHA DE REDACCION: 2022-06-03</td> <td style="font-size: x-small;">FECHA REVISION:</td> <td style="font-size: x-small;">FECHA DE APROBACION:</td> </tr> <tr> <td style="font-size: x-small;">VERSION ORIGINAL FIRMA</td> <td style="font-size: x-small;">FECHA VIGENCIA</td> <td style="font-size: x-small;">FECHA VIGENCIA</td> </tr> </table>	REDACTADO POR: PAMELA MANAY	REVISADO POR: BQF. VALERIA RODRIGUEZ	APROBADO POR: BQF. VALERIA RODRIGUEZ	FECHA DE REDACCION: 2022-06-03	FECHA REVISION:	FECHA DE APROBACION:	VERSION ORIGINAL FIRMA	FECHA VIGENCIA	FECHA VIGENCIA
REDACTADO POR: PAMELA MANAY	REVISADO POR: BQF. VALERIA RODRIGUEZ	APROBADO POR: BQF. VALERIA RODRIGUEZ																				
FECHA DE REDACCION: 2022-06-03	FECHA REVISION:	FECHA DE APROBACION:																				
VERSION ORIGINAL FIRMA	FECHA VIGENCIA	FECHA VIGENCIA																				
REDACTADO POR: PAMELA MANAY	REVISADO POR: BQF. VALERIA RODRIGUEZ	APROBADO POR: BQF. VALERIA RODRIGUEZ																				
FECHA DE REDACCION: 2022-06-03	FECHA REVISION:	FECHA DE APROBACION:																				
VERSION ORIGINAL FIRMA	FECHA VIGENCIA	FECHA VIGENCIA																				

Ilustración 3-1: POE's control de calidad de materia prima.

Realizado por: Mañay Bonilla, Pamela, 2022.

3.1.2. Elaboración de los procedimientos operativos estandarizados (POE) de la formulación oficial líquida Agua conservante.

El POE FL 01 de la formulación oficial líquida agua conservante se realizó para tener una guía en el desarrollo, pudiendo así evaluar y corregirlo hasta poder optar por la fórmula óptima, la cual cumple con los controles de calidad. (Ver Anexo A).

ANEXO A: POE PARA FÓRMULA OFICINAL LÍQUIDA AGUA CONSERVANTE

Laboratorio de Fórmulas Magistrales y Oficiales de la Facultad de Ciencias, ESPOCH	POE PARA FÓRMULA OFICINAL LÍQUIDA- AGUA CONSERVANTE	CODIGO: POE FL 01
		Páginas: 1 de 10
		Edición: 2022-08-03
<p>POE PARA FÓRMULA OFICINAL LÍQUIDA AGUA CONSERVANTE</p> <p>LABORATORIO DE FÓRMULAS MAGISTRALES Y OFICINALES DE LA FACULTAD DE CIENCIAS, ESPOCH.</p>		
REDACTADO POR: PAMELA MAÑAY	REVISADO POR: BQF. VALERIA RODRIGUEZ	APROBADO POR: BQF. VALERIA RODRIGUEZ
FECHA DE REDACCION: 2022-08-03	FECHA REVISION:	FECHA DE APROBACION:
VERSION ORIGINAL FIRMA	FECHA VIGENCIA	REVISION FIRMA:
		FECHA VIGENCIA

Ilustración 2-3: POE fórmula oficial

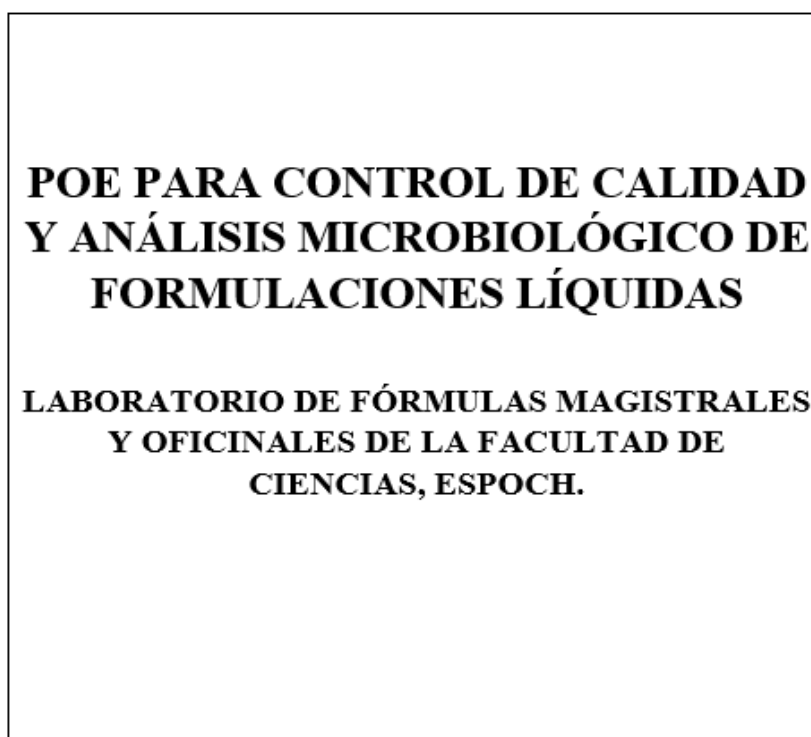
Realizado por: Mañay Bonilla, Pamela, 2022.

En la publicación sobre la validación de los procedimientos operativos estándar para el análisis de suelos aplicables a la medicina forense en Brasil, el POE se describe como un documento estratégico que asegura el cumplimiento del proceso al combinar el desarrollo teórico y práctico de las actividades de normalización, y también establece que la elaboración de POE para la muestra. La caracterización debe garantizar, para lograr resultados reproducibles. Esta publicación demuestra la necesidad de descubrir métodos que describan los materiales y reactivos necesarios para caracterizar las materias primas antes de su uso en la fabricación de productos farmacéuticos.

3.1.3. Elaboración de los procedimientos operativos estandarizados (POE) del control de calidad y análisis microbiológico de formulaciones líquidas.

ANEXO D: Procedimiento Operativo Estandarizado (POE) para el control de calidad y análisis microbiológico de formulaciones líquidas.

<i>Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.</i>	POE PARA CONTROL DE CALIDAD Y ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DE FORMULACIONES LÍQUIDAS	CÓDIGO: POE CC
		Páginas: 1 de 13
		Edición: 2022



REDACTADO POR: PAMELA MAÑAY	REVISADO POR: BQF. VALERIA RODRÍGUEZ	APROBADO POR:
FECHA DE REDACCIÓN: 13-07-2022	FECHA REVISIÓN:	FECHA DE APROBACIÓN:
VERSION ORIGINAL	FECHA VIGENCIA	FECHA VIGENCIA
FIRMA:	FIRMA:	

Ilustración 3-3: POE control de calidad y análisis microbiológico

Realizado por: Mañay Bonilla, Pamela, 2022.

3.2. Resultados del análisis de la materia prima.

El control de calidad realizado a la materia prima se basó en las monografías oficiales (USP, Real Farmacopea Española y Farmacopea Europea), para su conformidad y que puedan ser utilizada en la formulación oficial líquida “Agua conservante”, todos los resultados se realizaron por triplicado, los resultados se observan en la Tabla 1-3.

Tabla 1-3: Resultados control de calidad físico-químico y microbiológico del parahidroxibenzoato de metilo

Ensayo	Especificación	Resultado	Desviación estándar	Conforme/No conforme
Características organolépticas	Polvo cristalino blanco de tenue olor característico	Polvo cristalino	-	CONFORME
Ph	Entre 9.5 y 10.5	10.1	0.124	CONFORME
Solubilidad	Soluble en alcohol y éter	Fácilmente soluble en alcohol y éter	-	CONFORME
Acidez	Consumo volumen de NaOH 0.01 M en titulación ácido - base ≤ 0.4 ml	0.400 mL	0.071	CONFORME
Punto de fusión	125-128 °C	126.1 °C		CONFORME
Limites microbiológicos	Aerobios viables totales	0 UFC/ml	-	CONFORME
	Ausencia de <i>Staphylococcus</i>	Ausencia	-	CONFORME
	Ausencia de hongos y levaduras	Ausencia	-	CONFORME

Fuente: Laboratorio de Tecnología farmacéutica, Laboratorio de análisis bioquímico y bacteriológico - ESPOCH, 2021.

Realizado por: Mañay Bonilla, Pamela, 2022.

Tabla 2-3: Resultados control de calidad fisicoquímico y microbiológico del parahidroxibenzoato de propilo

Ensayo	Especificación	Resultado	Desviación estándar	Conforme/No conforme
Características organolépticas	Polvo cristalino blanco, inodoro o con algún color característico. Hidroscópico.	Polvo cristalino	-	CONFORME
Ph	Entre 9.5 y 10.5 en una solución 1: 100	10.36	0.186	CONFORME
Solubilidad	Soluble en agua y alcohol	Fácilmente soluble en agua y alcohol	-	CONFORME
Acidez	Consumo volumen de NaOH 0.01 M en titulación ácido - base ≤ 0.4 ml	0.400 mL	0.009	CONFORME
Limites microbiológicos	Aerobios viables totales	0 UFC/ml	-	CONFORME
	Ausencia de <i>Staphylococcus</i>	Ausencia	-	CONFORME
	Ausencia de hongos y levaduras	Ausencia	-	CONFORME

Fuente: Laboratorio de Tecnología farmacéutica, Laboratorio de análisis bioquímico y bacteriológico - ESPOCH, 2021.

Realizado por: Mañay Bonilla, Pamela, 2022.

Las materias primas que no cumplen los requisitos físicos, químicos y microbiológicos suelen ser inestables en la producción de preparados farmacéuticos y se produce degradación de principios activos, separación de fases, fugas, etc. Un estudio realizado en España “La importancia del

control de calidad de las materias primas empleadas en formulación magistral” demostró que el control de calidad de las materias primas de acuerdo con las directrices de la Farmacopea es fundamental para asegurar la integridad de los preparados, y además reafirmó el cumplimiento de las normas de correcta fabricación (NCF) en el que la seguridad de los preparados farmacéuticos se considera criterio de calidad y responsabilidad hacia los pacientes (Ramos et al. 2020, p. 33).

Según esta norma, los resultados del apartado de control de calidad de las materias primas quedan fehacientemente demostrados en cuanto al cumplimiento de las pruebas de identificación, evaluaciones fisicoquímicas y seguridad microbiológica descritas en la farmacopea utilizada como referencia, demostrando que se trata de principios activos de alta calidad y excipientes.

3.3. Determinación formulación óptima y control de calidad de la fórmula oficial líquida Agua Conservante.

Experimentalmente se establecieron 2 formulaciones diferentes con el fin de evaluar la calidad de las mismas.

Tabla 3-3: Formulaciones establecidas para el desarrollo experimental

Formulación 1 (FT-FN)	Formulación 2 (FO)
Parahidroxibenzoato de metilo 0.08g	Parahidroxibenzoato de metilo 0.08g
Parahidroxibenzoato de propilo 0.02g	Parahidroxibenzoato de propilo 0.02g
Agua purificada c.s.p 100 ml	Agua bidestilada c.s.p 100 ml

Fuente: Laboratorio de formulación magistral y oficial – ESPOCH, 2022

Realizado por: Mañay Bonilla, Pamela, 2022.

3.3.1. Control de calidad de las formulaciones para la fórmula óptima oficial líquida agua conservante con una del mercado

Tabla 4-3: Control de calidad de las formulaciones.

	Color transparente (Si/No)	Homogeneidad	Presencia de grumos (Si/No)	Consistencia
Formulación 1	Si	No	Si	Líquida
Formulación 2	Si	Si	No	Líquida

Fuente: Laboratorio de formulación magistral y oficial – ESPOCH, 2022

Realizado por: Mañay Bonilla, Pamela, 2022.

3.3.2. Prueba de Chi Cuadrado

Tabla 5-3: Consistencia de los lotes de las formulaciones elaboradas

Muestra N°	FT-FN	FO 2
------------	-------	------

1	LÍQUIDA	LÍQUIDA
2	GRUMOSA	LÍQUIDA
3	LÍQUIDA	LÍQUIDA
4	LÍQUIDA	LÍQUIDA
5	LÍQUIDA	LÍQUIDA
6	GRUMOSA	LÍQUIDA
7	LÍQUIDA	LÍQUIDA
8	LÍQUIDA	LÍQUIDA
9	LÍQUIDA	LÍQUIDA
10	GRUMOSA	LÍQUIDA

Fuente: Laboratorio Tecnología farmacéutica - ESPOCH, 2021.

Realizado por: Mañay Bonilla, Pamela, 2022.

Tabla 6-3: Cuadro de contingencia frecuencias observadas

CONSISTENCIA			
	LÍQUIDA	GRUMOSA	
FT-FN	7	3	10
FO 2	10	0	10
TOTAL	17	3	20

Fuente: Laboratorio Tecnología farmacéutica - ESPOCH, 2021.

Realizado por: Mañay Bonilla, Pamela, 2022.

Tabla 7-3: Cuadro de contingencia frecuencias esperadas

CONSISTENCIA			
	LÍQUIDA	GRUMOSA	
FT-FN	8.50	1.50	10
FO 2	10.0	0.00	10
TOTAL	18.50	1.5	20

Fuente: Laboratorio Tecnología farmacéutica - ESPOCH, 2021.

Realizado por: Mañay Bonilla, Pamela, 2022.

Chi Cuadrado calculado:

$$X^2 = \sum \frac{(O - E)^2}{E}$$

$$X^2 = 29.51$$

Grados de libertad: 4

α : 0.05

X^2 Critico : 9.49

X^2 Calculado : 29.52

X^2 Calculado > X^2 Critico

$$29.52 > 9.49$$

De los resultados obtenidos, podemos afirmar que en la decisión se aceptó la hipótesis alternativa, donde describe las variaciones de la formulación óptima FO 2 del Agua Conservante dependen de la concentración de los componentes de la formulación, ya que en esta prueba se comparan las 2 formulaciones desarrolladas, por lo que el autor (García, 2018 pág. 2), en su estudio sobre análisis de datos en estudios epidemiológicos encontró que la prueba de chi-cuadrado es importante porque pretende determinar si existe discrepancia entre la relación entre dos o más variables, por lo tanto, utilizando los resultados de estos cálculos estadísticos, podemos confirmar que la hipótesis alternativa es la más consistente, y así concluir que el ingrediente activo y los excipientes variarán dependiendo de la consistencia de la preparación para lograr una aceptable homogeneidad, dispersión. parámetros de propiedades, aroma y textura.

Se utilizaron diferentes tipos de agua para lograr la formulación óptima en condiciones adecuadas para la reproductibilidad de la fórmula maestra, por lo que se decidió utilizar agua bidestilada para garantizar una mayor estabilidad del agua de envasado.

3.3.3. Análisis microbiológico. Formulación 2 (FO) Formulación óptima

Tabla 8-3: Resultados control Inocuidad microbiológica producto terminado de la formulación óptima. FO 2.

Ensayo	Especificación	Resultado M3	Resultado M7	Resultado M10	Conforme/No conforme
Control Inocuidad Microbiológica producto terminado - Día 1					
Limites microbiológicos	Aerobios viables totales	0 UFC/g	0 UFC/g	0 UFC/g	CONFORME
	Ausencia de <i>Staphylococcus</i>	Ausencia	Ausencia	Ausencia	CONFORME
	Ausencia de hongos y levaduras	Ausencia	Ausencia	Ausencia	CONFORME
Control Inocuidad Microbiológica producto terminado - Día 15					
Limites microbiológicos	Aerobios viables totales	0 UFC/g	0 UFC/g	0 UFC/g	CONFORME
	Ausencia de <i>Staphylococcus</i>	Ausencia	Ausencia	Ausencia	CONFORME
	Ausencia de hongos y levaduras	Ausencia	Ausencia	Ausencia	CONFORME

Fuente: Laboratorio de análisis bioquímico y bacteriológico – ESPOCH, 2022

Realizado por: Mañay Bonilla, Pamela, 2022.



Ilustración 4-3: Formulación 2 (FO)

Fuente: (Laboratorio de Tecnología Farmacéutica -ESPOCH, 2022).

Se realizó control de calidad de nuestra formulación óptima usando el agua conservante como vehículo para paciente pediátrico, con el fin de demostrar que la formulación oficial líquida Agua conservante realizada es óptima

15 pastillas de 100 mcg de levotiroxina sódica en 100 ml

Teniendo una concentración de 15 mcg/1ml

Se elaboró 2 lotes de 10 unidades en el cual se realizó estudios de estabilidad: la estabilidad de un medicamento debe realizarse en condiciones controladas.

- Condiciones controladas: se efectúan 2 lotes de producción en condiciones controladas de almacenamiento, según zona climática IV (cálida/húmeda) por un periodo mínimo.

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis mínimo
Estabilidad acelerada	22° C +2°C /40 % +5 % HR	30 días	0, 15, 30 días

La mayor parte de los formularios de referencia pediátricos no incluyen la determinación del pH como control de calidad en la elaboración de fórmulas orales líquidas. La búsqueda bibliográfica realizada en este estudio pone en evidencia la influencia que tiene el pH en la estabilidad de estas formulaciones y la importancia de conocer el rango de pH de máxima estabilidad del PA. El poder establecer dicho valor como control de calidad nos permitirá garantizar la reproducibilidad de un mismo procedimiento normalizado de trabajo y una correcta validación galénica de la fórmula elaborada.

Día	pH
1	5.08
2	5.11

3	5.95
4	5.26
5	5.15
6	5.25
7	5.31
8	5.48
9	5.72
10	5.13
11	5.50
12	5.62
13	5.58
14	5.66
15	5.89
16	5.99
17	6.00
18	6.01
19	6.13
20	6.05
21	6.11
22	6.68
23	7.15
24	7.19
25	7.14
26	7.21
27	7.25
28	7.24
29	7.29
30	7.65

3.3.4. Pérdida de peso descontando el envase primario

Tabla 9-3: Control de peso envases utilizados para el acondicionamiento de la formulación

N de Envase	Peso envase vacío (g)
1	100.1306
2	100.9370
3	100.1197
4	100.4283
5	101.5792
6	101.6561
7	100.0716
8	100.9678
9	99.9379
10	100.8416

Fuente: Laboratorio de formulación magistral y oficial – ESPOCH, 2022

Realizado por: Mañay Bonilla, Pamela, 2022.

Tabla 10-3: Análisis estadístico descriptivo del control de peso envases vacíos

Parámetro	Resultados
Conteo	10.0000
Media	100.6669
Desviación estándar de la muestra	0.5945
Varianza de la muestra	0.3534
Mínimo	99.9379
Máximo	101.6561
Rango	1.7182

Fuente: Laboratorio de formulación magistral y oficial – ESPOCH, 2022

Realizado por: Mañay Bonilla, Pamela, 2022.

$$\%D.S = \frac{0.5945 \times 100\%}{100.6669}$$

$$\%D.S = 0.5905$$

Tabla 11-3: Control de peso de la formulación descontando el envase vacío. FO 2

N°	Muestra 1 + envase (g)	Envase vacío (g)	Formulación (g)	Muestra 2 + envase (g)	Envase vacío (g)	Formulación (g)
1	201.2274	100.6669	100.5584	200.6732	100.6669	100,0063
2	201.2247	100.6669	100.5578	201,6521	100.6669	100,9852
3	201.2278	100.6669	100.5609	201,6352	100.6669	100,9683
4	200.7049	100.6669	100.0380	201,5991	100.6669	100,9322
5	201.1489	100.6669	100.4820	201.5866	100.6669	100,9197
6	202.3714	100.6669	101.7045	201.4785	100.6669	100,8116
7	201.4487	100.6669	100.7818	201.4865	100.6669	100,8196
8	200.9238	100.6669	100.2569	201.5398	100.6669	100,8729
9	201.0351	100.6669	100.3682	201.5354	100.6669	100,8685
10	201.4128	100.6669	100.7459	201.5132	100.6669	100,8463
11	201.3198	100.6669	100.6529	201.5292	100.6669	100,8623
12	200.9209	100.6669	100.2540	201.5180	100.6669	100,8511
13	201.3177	100.6669	100.6508	201.5273	100.6669	100,8604
14	200.8729	100.6669	100.2060	201.5250	100.6669	100,8581
15	201.5614	100.6669	100.8945	201.5439	100.6669	100,8770
		Media	100.5808		Media	100.8237
		DS	0.3778		DS	0.2315
		%DS	0.3756		%DS	0.2296

Fuente: Laboratorio de formulación magistral y oficial – ESPOCH, 2022

Realizado por: Mañay Bonilla, Pamela, 2022.

Tabla 12-3: Estadística descriptiva del porcentaje de desviación estándar

Desviación estándar	
M1 - %DS (FO) (F2)	0.3778
M2 - %DS (FO) (2)	0.2315
Estadística Descriptiva	
Conteo	4.0000
Media	0.4862
Desviación estándar (S)	0.2655
Varianza	0.0705
Mínimo	0.2315

Máximo	0.8536
Rango	0.6221

Fuente: Laboratorio de formulación magistral y oficial – ESPOCH, 2022

Realizado por: Mañay Bonilla, Pamela, 2022.

Con base en cuatro pesos de muestra obtenidos de 100 mL de la formulación óptima (FO) y 100 mL de las formulaciones FT-FN, la desviación estándar porcentual para la prueba de peso de la formulación reducida de los envases de empaque es 0.2655% de las cuatro muestras. el cual es inferior a la formulación líquida en la evaluación de control de calidad los resultados obtenidos, el estudio se realizó en el año 2019, en comparación con el análisis realizado, el valor de %DS fue de aprox. 2-4% FO y FT-FN tenían un valor de %DS inferior al 1%.

3.3.4.1. Calculo Rendimiento experimental de la formulación

Tabla 13-3: Formulación óptima de la formula oficial líquida agua conservante

Formulación óptima (F2)	Formulación tipificada (FT-FN)
Parahidroxibenzoato de metilo 0.05g	Parahidroxibenzoato de metilo 0.08g
Parahidroxibenzoato de propilo 0.02g	Parahidroxibenzoato de propilo 0.02g
Agua bi destilada c.s.p 100 ml	Agua purifica c.s.p 100 ml
Rendimiento teórico 100 ml	Rendimiento teórico 100 ml

Fuente: Laboratorio de formulación magistral y oficial – ESPOCH, 2022

Realizado por: Mañay Bonilla, Pamela, 2022.

Rendimiento teórico (Rt): 100 ml

Rendimiento práctico (Rp) - FO

$$\%Rp = \frac{\sum \bar{x}_{m1} + \bar{x}_{m2}}{Rt} \times 100\%$$

$$\%Rp = \frac{100.5808 \text{ g} + 100.8237 \text{ g}}{100 \text{ g}} \times 100\%$$

$$\%Rp = 201.405\%$$

Rendimiento práctico (Rp) – FT-FN

$$\%Rp = \frac{\sum \bar{x}_{m1} + \bar{x}_{m2}}{Rt} \times 100\%$$

$$\%Rp = \frac{100.9732 \text{ g} + 101.0839 \text{ g}}{100 \text{ g}} \times 100\%$$

$$\%Rp = 202.057\%$$

Desviación estándar rendimiento práctico:

S: 0.461

3.3.5. Análisis de varianzas ANOVA – F2 vs FT-FN (F1)

Tabla 14-3: Resultados control de peso de la formulación óptima vs formulación tipificada

N°	Formulación óptima envasada	Envase vacío (g)	Formulación óptima	Formulación tipificada FT-FN envasada	Envase vacío (g)	Formulación tipificada FT-FN
1	201.2274	100.6669	100.5584	200.7276	100.6669	100.0601
2	201.2247	100.6669	100.5578	200.7179	100.6669	100.0510
3	201.2278	100.6669	100.5609	200.7083	100.6669	100.0414
4	200.7049	100.6669	100.0380	200.6719	100.6669	100.0050
5	201.1489	100.6669	100.4820	201.5623	100.6669	100.8954
6	202.3714	100.6669	101.7045	202.6256	100.6669	101.9587
7	201.4487	100.6669	100.7818	202.6172	100.6669	101.9503
8	200.9238	100.6669	100.2569	200.6674	100.6669	100.0005
9	201.0351	100.6669	100.3682	200.7080	100.6669	100.0411
10	201.4128	100.6669	100.7459	201.6069	100.6669	100.9400
11	201.3198	100.6669	100.6529	202.5990	100.6669	101.9321
12	200.9209	100.6669	100.2540	202.5971	100.6669	101.9302
13	201.3177	100.6669	100.6508	201.5878	100.6669	100.9209
14	200.8729	100.6669	100.2060	202.5918	100.6669	101.9249
15	201.5614	100.6669	100.8945	202.6147	100.6669	101.9478

Fuente: Laboratorio de formulación magistral y oficial – ESPOCH, 2022

Realizado por: Mañay Bonilla, Pamela, 2022.

3.3.5.1. Verificación de homocedasticidad

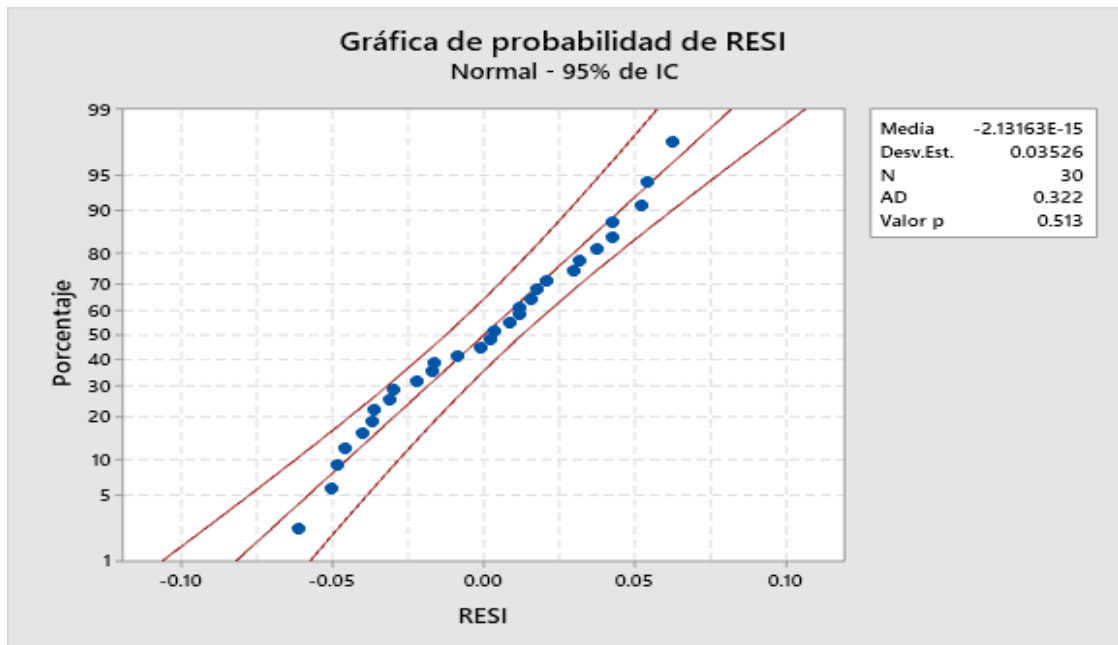


Tabla 15-3: Cumplimiento de la homocedasticidad de los datos recolectados y procesados en el software estadístico Minitab.

Realizado por: Mañay Bonilla, Pamela, 2022.

- **Hipótesis planteadas para verificar la homocedasticidad**

Ho: Los errores siguen la distribución normal

HA: Los errores no siguen la distribución normal

Nivel de significancia $\alpha=0.05$

Estadístico de prueba Anderson Darling (AD)

Decisión: Valor de p ante el estadístico de prueba AD = $0.513 > 0.322$

Dado que el valor de $p >$ el estadístico de prueba AD se acepta la hipótesis nula y se concluye que los errores siguen una distribución normal.

3.3.5.2. Prueba igualdad de varianzas

- **Hipótesis para la verificación de la homogeneidad de varianzas**

Ho: Las varianzas son homogéneas.

H1: Al menos una varianza es diferente.

Nivel de Significancia: $\alpha = 0,05$

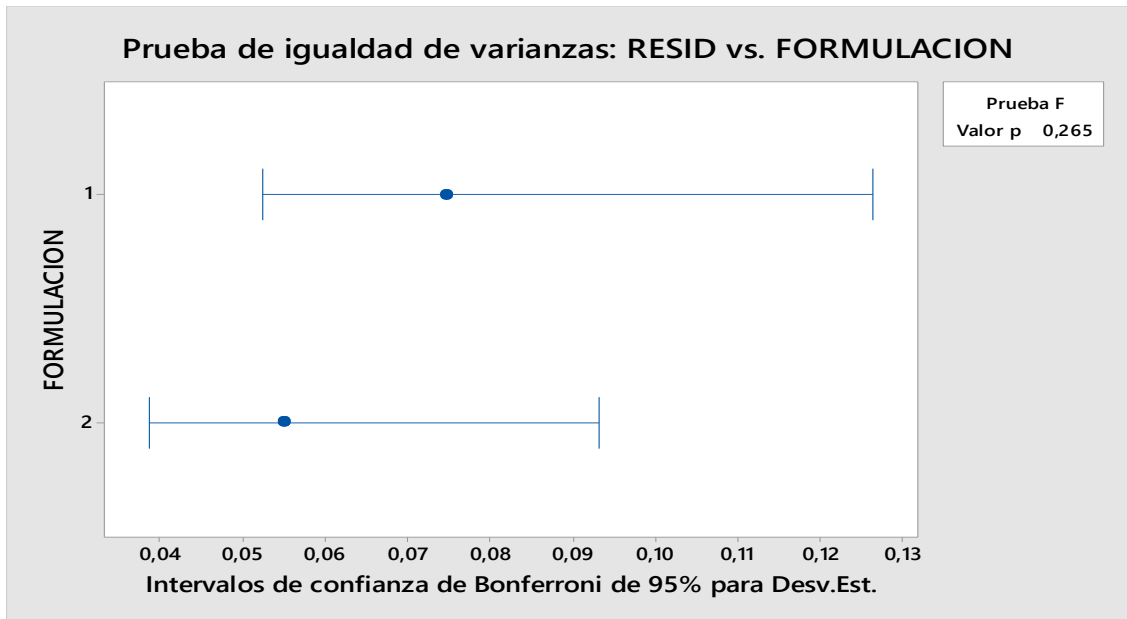


Ilustración 5-3: Cumplimiento de la prueba de igualdad de varianzas de los datos recolectados y procesados en el software estadístico Minitab

Realizado por: Mañay Bonilla, Pamela, 2022.

El valor de $p = 0,265$

Decisión: Al ser el valor de $p > \alpha$ no se rechaza la hipótesis nula, por lo tanto, todas las varianzas son iguales.

3.3.5.3. Anova de un solo factor

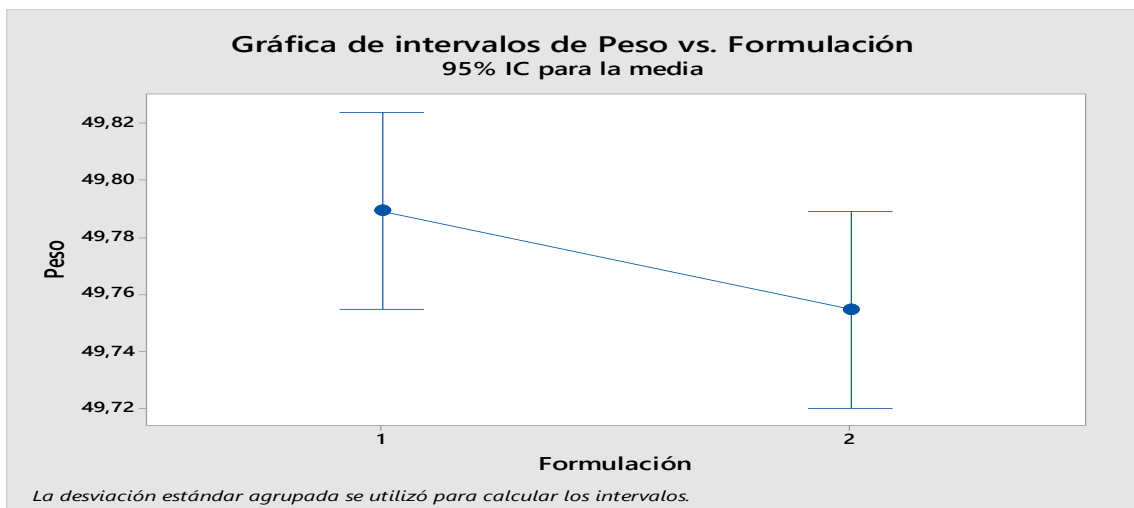


Ilustración 6-3: Comparación de las medias de los conjuntos de datos de la formulación optima versus la formulación tipificada FT-FN.

Realizado por: Mañay Bonilla, Pamela, 2022.

- **H₀:** La estabilidad del peso de la formulación óptima versus la formulación tipificada del agua conservante no depende la concentración de los componentes de la formulación.
- **H₁:** La estabilidad del peso de la formulación óptima versus la formulación tipificada del agua conservante depende la concentración de los componentes de la formulación.
- **Nivel de significancia:** $\alpha = 0,05$

Tabla 16-3: Análisis de varianza.

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Formulación	1,000	0,008999	0,008999	7,231	0,0135
Error	28,000	0,035207	0,002287		
Total	29,000	0,049206			

Realizado por: Mañay Bonilla, Pamela, 2022.

Valor de p ante $\alpha = 0,013 < 0,05$

Decisión: Al ser el valor $p < \alpha$ se concluye con un nivel de confianza del 95% que no existe evidencia estadísticamente significativa para rechazar la hipótesis alternativa (H₁) ya que la estabilidad del peso de la formulación óptima versus la formulación tipificada del agua conservante depende la concentración de los componentes de la formulación.

En este análisis presentado se compara la formulación óptima (FO) con la formulación tipificada (FT-FN), que anteriormente presentan una desviación menor al 5% que es aceptable para la evaluación de la pérdida de peso. En este caso el análisis ANOVA basado en las varianzas de la pérdida de peso establece diferencias significativas que según los autores (Aulton, y otros, 2018 pág. 715) en su manual de tecnología farmacéutica, define que es importante la evaluación física de este parámetro para evidenciar formación de compuestos volátiles, exudados no deseados y retracción de su matriz que son propios de la inestabilidad de la formulación, de acuerdo a la decisión tomada tras el análisis de varianzas se califica que la formulación FO es mucho más estable que la formulación FT-FN por las posibles causas mencionadas por Auton en su manual de tecnología farmacéutica.

CONCLUSIONES

- La información recopilada se consolidó en un total de cuatro POE's que describen el control de calidad de los principios activos utilizados y del proceso de elaboración de la formulación oficial líquida agua conservante.
- La formulación óptima determinada en esta investigación muestra una variación a la formulación tipificada del formulario nacional de la AEMPS en el agua que se utilizó, ya que una nos permitió el disolverlas de una manera homogénea y líquida total, mismas que le brindan características superiores a la formulación tipificada del Formulario Nacional de la legislación española.
- Los ensayos de calidad sugeridos por el Formulario Nacional para formulaciones semisólidas demostraron que la formulación óptima, es superior en características organolépticas, homogeneidad y control de peso de la formulación descontando el envase de acondicionamiento, además de demostrar su calidad microbiológica e inocuidad.
- Se actualizó el procedimiento operativo estandarizado de acuerdo a los cambios que obtuvieron en la elaboración del producto final

RECOMENDACIONES

- La información detallada en los POE's es un material que debe ser actualizado y revisado constantemente con el fin de cumplir con las necesidades a futuro, el profesional que haga uso de los mismos debe revisarlos y actualizarlos periódicamente.
- Es importante establecer las mismas condiciones experimentales previamente validadas para obtener resultados reproducibles, la formulación óptima determinada debe seguir los criterios expuestos en los documentos anexados a este trabajo de integración curricular.
- Previo a la elaboración del agua conservante, es fundamental el control de materias primas y el establecer las condiciones adecuadas del lugar de desarrollo y la preparación propiamente dicha que permitan obtener formulaciones con calidad organoléptica e inocuidad microbiológica.

BIBLIOGRAFÍA

AEMPS, 2001. *REAL DECRETO 175/2001, de 23 de Febrero*, Por El Que Se Aprueban Las Normas De Correcta Elaboración Y Control De Calidad De Fórmulas Magistrales Y Preparados Oficinales [en línea]. 16 marzo 2001. S.l.: Aranzadi S.A. [Consulta: 2 junio 2022]. 65.

Disponible en:

https://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/medicamentosUsoHumano/docs/farmacopea/rcl_2001_660.pdf.

ARCO, J. y DIEGO, M., 2016. GELES. *Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos* [en línea]. [Consulta: 1 noviembre 2020]. Disponible en:

<https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2016/11/29/104989.pdf>.

ARÉSTEGUI, G., *Control de calidad fisicoquímico de tabletas de azitromicina 500 mg comercializadas en Arequipa*, Arequipa: Universidad Autónoma del Sur, 2019. [Consulta: 8 enero 2022]. Disponible en: <<http://repositorio.upads.edu.pe/xmlui/handle/UPADS/171>>

ATIENZA, M. *Formulación en farmacia pediátrica*. España: L. Sevillana Ed, 2018, pp. 1-20.

CALVO, B. *Formas farmacéuticas de administración rectal y Vaginal*. Chile: Universidad de Chile, 2015. [Consulta: 09 marzo 2022]. Disponible en: <https://ocw.ehu.es/pluginfile.php/10127/mod_resource/content/1/10122015_materiales_de_estudio/Tema_18.-_Formas_farmacuticas_de_administracion_rectal_y_vaginal.pdf>

CARVAJAL. *Algunas formulaciones magistrales y su capacidad antioxidante*. Medellín Colombia: Vol. 16, Revista Cubana de Plantas Medicinales, 2011, pp. 13.

CASAUS, M. *Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria*. España, Sevilla, 2014. [Consulta: 12 Enero 2022]. Disponible en: <https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf>

COLCHA, E. *Evaluación De La Necesidad Para La Implementación Del Servicio De Formulación Magistral En La Farmacia Del Hospital Básico Clínica Metropolitana De Riobamba.* Riobamba: ESPOCH, 2018. [Consulta: 4 abril 2022]. Disponible en: <<http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/9500/1/56T00816.pdf>>

CUEVAS, T. “*Elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales*”. Argentina: Buenos Aires, 2015, pp. 46-53.

CUMBREÑO, S. *Elaboración de soluciones*, Madrid, España: OFFARM, 2017, pp. 156-158

DEIDDA, R. *Risk-based approach for method development in pharmaceutical quality control context: A critical review.* España: Universidad Española, 2018, pp. 110-121.

ESTRADA, C. *Perfil del Químico Farmacéutico especializado en formulaciones magistrales.* Universidad Wiener, Lima, Perú. 2017. [Consulta: 18 febrero 2022]. Disponible en:<<http://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/123456789/1006/TITULO%20-%20Estrada%20Velasque%2C%20Carmelo.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>

ENRÍQUEZ, D. *Evaluación de un recubrimiento comestible a base de proteínas de lactosuero y cera de abeja sobre la calidad fisicoquímica de uchuva (Physalis peruviana L.).* Perú: Acta Agronomica, 2016 [Consulta: 5 junio 2021]. Disponible en: <<http://dx.doi.org/10.15446/acag.v65n4.50191>>

FABBIANI, S. *Eficacia y seguridad de los AINE tópicos.* Uruguay: Revista Uruguay de Medicina Interna, 2019, pp. 8-14.

FEAL, B. *El Servicio de Farmacia Hospitalario y la Formulación Magistral en Dermatología, ¿tradición o innovación?.* Colombia: Revista Mult. Ins. Cútanea Aguda, 2020, pp. 80-89.

FERNANDEZ, M. *La creación de políticas públicas para la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales como derecho del paciente en el Ecuador.* Ecuador: Universidad de Guayaquil, 2020, pp. 25-32.

PEREZ, Y. *Perfil del químico farmacéutico sobre las formulaciones magistrales que se preparan en el hospital regional docente materno infantil "el carmen"*. Huancayo, Perú, 2018. [Consulta: 4 Enero 2022] Disponible en: <<https://repositorio.uroosevelt.edu.pe/bitstream/handle/ROOSEVELT/127/informe%20de%20tesis%20completo.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>

GARCÍA, V. *Perfil de utilización de fórmulas magistrales por vía oral en una oficina*. Lima, Perú, 2019, pp. 14-17.

GARNICA, C. *Formulación Magistral en Pediatría*. Madrid, Universidad Complutense, 2015. [Consulta: 18 febrero 2022]. Disponible en: <<http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/CARMEN%20GARNICA%20ALONSO.pdf>>

HERRERO, A. *Fórmulas Magistrales*. Madrid, España, 2018. [Consulta: 05 Enero 2022], Disponible en: <<https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/ops/formulas.pdf>>

JAICO, M. *Procedimiento Operativo Estándar para el área de farmacotecnia del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta*. México: Universidad Nacional de Trujillo, 2019, pp. 57-60.

MARULANDA, T. *Estandarización de los procedimientos mediante protocolos para la elaboración de fórmulas propias y preparadas oficinales de la Farmacia y Droguería 13-13 de la ciudad de Armenia, Quindío*. Armenia-Colombia: Universidad del Quindío, 2019. [Consulta: 2 mayo 2022]. Disponible en: <<https://core.ac.uk/download/pdf/287136978.pdf>>

PIÑEIRO, G. *Aspectos prácticos de la farmacotecnia en un servicio de farmacia*. Madrid, España: Astellas Pharma, 2011, pp. 125-142.

SEFH. Farmacotecnia, boletín informativo SEFH. España: Madrid, 2014. [Consulta: 12 mayo 2022] Disponible en: <https://gruposedetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_2_2014_final.pdf>

SOLÓRZANO, J. *La implementación de procedimientos estandarizados en la prevención de enfermedades transmitidas por los alimentos. Conteo microbiológico del Staphylococcus aureus en quesos frescos.* Cuba: Revista Médica Electrónica, 2018 [Consulta: 3 enero 2021]. Disponible en: <<http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/2729>>

TESTONI, S. *Validation of a Standard Operating Procedure (SOP) for Forensic Soils Investigation in Brazil.* Brasil: Revista Brasileira de Ciência do Solo, 2019. [Consulta: 12 agosto 2021]. Disponible en: <<http://www.scielo.br/j/rbcs/a/nby9p9SRQMngPZzQ6P59LNg/?lang=en>>

TRILLO, A. *Adulteración de la cera de abeja. Problemática en su industrialización y comercialización.* Valencia- España: Universitat politècnica de València, 2017. [Consulta: 5 junio 2021]. Disponible en: <[https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/88698/TRILLO - Adulteración de la cera de abeja. Problemática en su industrialización y comercialización..pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/88698/TRILLO_Adulteración_de_la_cera_de_abeja_Problemática_en_su_industrialización_y_comercialización..pdf?sequence=1&isAllowed=y)>

VIEIRA, A. *Estructura y Función de la Piel.* Chile: Universidad de Chile, 2019. [Consulta: 6 junio 2021]. Disponible en: <<https://sintesis.med.uchile.cl/index.php/en/respecialidades/r-dermatologia/103-revision/r-dermatologia/2459-estructura-y-funcion-de-la-piel>>

VILA, J. *Tecnología Farmacéutica.* Madrid, España. Editorial SINTESIS. 2002. pp 15-345

ZHANG, X. *Anti-inflammation effect of methyl salicylate 2-O- β -D-lactoside on adjuvant induced-arthritis rats and lipopolysaccharide (LPS)-treated murine macrophages RAW264.7 cells.* California: International Immunopharmacology, 2019. [Consulta: 5 junio 2021]. Disponible en: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25637446/>>



ANEXOS

ANEXO A: POE PARA FÓRMULA OFICINAL LÍQUIDA AGUA CONSERVANTE

Laboratorio de Fórmulas Magistrales y Oficinales de la Facultad de Ciencias, ESPOCH	POE PARA FÓRMULA	CÓDIGO: POE FL 01
	OFICINAL LÍQUIDA- AGUA CONSERVANTE	Páginas: 1 de 10
		Edición: 2022-08-03

**POE PARA FÓRMULA
OFICINAL LÍQUIDA AGUA
CONSERVANTE**

**LABORATORIO DE FÓRMULAS MAGISTRALES
Y OFICINALES DE LA FACULTAD DE
CIENCIAS, ESPOCH.**

REDACTADO POR: PAMELA MAÑAY	REVISADO POR: BQF. VALERIA RODRÍGUEZ	APROBADO POR: BQF. VALERIA RODRÍGUEZ	
FECHA DE REDACCIÓN: 2022-08-03	FECHA REVISIÓN: 2022-10-25	FECHA DE APROBACIÓN: 2022-11-20	
VERSIÓN ORIGINAL FIRMA	FECHA VIGENCIA	REVISIÓN	FECHA VIGENCIA

		FIRMA:	
Laboratorio de Fórmulas Magistrales y Oficinales de la Facultad de Ciencias, ESPOCH.	POE PARA FÓRMULA OFICINAL LÍQUIDA- AGUA CONSERVANTE	CÓDIGO: POE FL 01	
		Páginas: 2 de 10	
		Edición: 2022-08-03	

Índice

1. Objetivo
2. Alcance
3. Responsabilidad
4. Definiciones
5. Desarrollo
 - 5.1. Fórmula general para Agua conservante
 - 5.2. Materiales y equipos
 - 5.3. Entorno
 - 5.4. Procedimiento
 - 5.5. Acondicionamiento
 - 5.6. Control de calidad del producto terminado
6. Referencias
7. Registro
8. Anexos

Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.	POE PARA FÓRMULA OFICINAL LÍQUIDA- AGUA CONSERVANTE	CÓDIGO: POE FL 01
		Páginas: 3 de 10
		Edición: 2022-08-03

1. Objetivo

El objetivo del procedimiento operativo estándar (POE) establece la base teórica y práctica normalizando la elaboración de una fórmula oficial líquida Agua conservante con el fin de obtener una fórmula farmacéutica con características organolépticas de calidad e inocuidad, además que sea eficaz, segura y de calidad.

2. Alcance

El POE FL 01 es un documento oficial cuyo uso está dirigido al Bioquímico Farmacéutico de la ESPOCH, que por su pertinencia en área de desarrollo de medicamentos está capacitado para producir la fórmula oficial líquida agua conservante en el laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales

3. Responsabilidad

El profesional Bioquímico Farmacéutico es el responsable de la reproducción de la forma farmacéutica agua conservante descrita en el POE FL 01 misma que será desarrollada en la facultad de ciencias de la ESPOCH en el laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales

4. Definiciones

Parahidroxibenzoato de metilo: polvo cristalino blanco de tenue, olor característico y sabor quemante leve. (Reiger, 2017, p. 1).

Principio Activo: Toda sustancia o mezcla de sustancias destinadas a la fabricación de un medicamento y que, al ser utilizadas en su producción, se convierten en un componente activo de dicho medicamento destinado a ejercer una acción farmacológica, inmunológica o metabólica con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas, o de establecer un diagnóstico (Aeseg, 2019).

Parahidroxibenzoato de propilo: Es un éster etílico sintético del ácido benzoico, se utilizan como conservantes contra levaduras y hongos. Los ésteres de ácido benzoico son poco solubles, lo que limita su aplicación (Atienza, 2018).

Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.	POE PARA FÓRMULA OFICINAL LÍQUIDA- AGUA CONSERVANTE	CÓDIGO: POE FL 01
		Páginas: 4 de 10
		Edición: 2022-08-03

Excipiente: Sustancia inerte y diferente al principio activo, es responsable de las propiedades físicas de la forma farmacéutica y del rendimiento en el proceso de entrega del fármaco una vez administrado (Lozano, 2020, p.3).

Farmacotécnia: Ciencia que se encarga del estudio de las operaciones de transformación de la materia prima a fin de obtener un medicamento que cumpla con la prescripción del profesional de la salud o monografías oficiales (Solís, 2018, p.6).

Forma farmacéutica: presentación que contiene el fármaco, diseñada con el fin de conservar adecuadamente la entidad química, facilitar la administración o forma de entrega y así cumplir la actividad farmacológica-terapéutica requerida (Pabón y González, 2017, p.9).

Formulación magistral: Es el medicamento elaborado para un paciente individualizado en cumplimiento de los requerimientos prescritos por el médico, la formulación debe ser preparado bajo la dirección del profesional farmacéutico (REDEAMI, 2016b: p.7)

Formulación oficial: Medicamento destinado para su dispensación en el servicio de farmacia tanto comunitario como hospitalario, es elaborado por el profesional farmacéutico descrito en el formulario nacional siguiendo las buenas prácticas de elaboración a fin de obtener una formulación de calidad (REDEAMI, 2016a: p.7)

Materia Prima: es el material, sustancia o elemento básico que se utiliza en el proceso de elaboración de un producto (Pinos, 2017).

Material de Acondicionamiento: son elementos o materiales que se emplean para el acondicionamiento de un producto terminado, y este puede ser primario o secundario (Pinos, 2017).

Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.	POE PARA FÓRMULA OFICINAL LÍQUIDA- AGUA CONSERVANTE	CÓDIGO: POE FL 01
		Páginas: 5 de 10
		Edición: 2022-08-03

Agua conservante: La solución concentrada de hidroxibenzoatos descrita en el Formulario Nacional, es una formulación conservante antimicrobiana de amplio espectro de acción. Se emplea al 1 % disuelta en el agua de la fórmula a preparar. Tiene alta acción sinérgica y es activa en un amplio margen de pH. (FORMULARIO NACIONAL, 2014, p. 217-218).

Lipófilo: componentes que presentan una baja afinidad con el agua y componentes hidrófilos, generalmente constituyen la fase oleosa de las formulaciones bifásicas, sustancias como hidrocarburos, grasas y aceites pertenecen a dicha gama de compuestos lipófilos (Ayala, 2021b: p.5).

Soluciones: son sustancias químicas disueltas en agua, para uso interno o externo. Si son usadas en la piel son lociones; por vía rectal enemas, por nebulizaciones inhalaciones y para el ojo colirios (Cueva et al. 2020, p.15).

Jarabes: Son formas farmacéuticas líquidas que contienen azúcar en solución muy concentrada El azúcar que contienen generalmente es sacarosa. Jarabes medicinales Partiendo del jarabe simple se pueden preparar otros sin más que añadir a aquel la sustancia medicamentosa disuelta en agua o alcohol (Ponce, 2019, p.936).

Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.	POE PARA FÓRMULA OFICINAL LÍQUIDA-AGUA CONSERVANTE	CÓDIGO: POE FL 01
		Páginas: 6 de 10
		Edición: 2022-08-03

5. Desarrollo

5.1.Fórmula general para “Agua conservante”

Formula patrón (100 mL)

- Principio Activo 1 (Parahidroxibenzoato de metilo)0.08g
- Principio Activo 2 (Parahidroxibenzoato de propilo) 0.02g
- Vehículo (agua bi destilada) c.s.p. 100 mL

Parahidroxibenzoato de metilo: polvo cristalino blanco de tenue, olor característico y sabor quemante leve. (Reiger, 2017, p. 1).

Parahidroxibenzoato de propilo: Es un éster etílico sintético del ácido benzoico, se utilizan como conservantes contra levaduras y hongos. Los ésteres de ácido benzoico son poco solubles, lo que limita su aplicación (Atienza, 2018).

Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.	POE PARA FÓRMULA OFICINAL LÍQUIDA-AGUA CONSERVANTE	CÓDIGO: POE FL 01
		Páginas: 7 de 10
		Edición: 2022-08-03

5.2. Materiales y equipos

Materiales	Equipo
<ul style="list-style-type: none"> - Vaso de precipitación de 250ml - Vaso de precipitación de 100ml - Mortero y pistilo - Guantes estériles - Mascarilla - Cofia - Mandil - Rotulador - Papel adhesivo - Franela - Detergente y desinfectante - Espátula - Varilla de agitación - Frascos de plástico 	<ul style="list-style-type: none"> - Baño María - Reverbero - Balanza - Agitador mecánico

5.3. Características del lugar de preparación:

Humedad: humedad relativa ambiental $\leq 60\%$

Temperatura ambiente: $25 \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$

5.4. Procedimiento

- 1) Colocarse el equipamiento de protección personal (EPP), (gorro, mascarilla, guantes, zapatones, mandil) y proceder a la limpieza del área de trabajo.
- 2) Lavar los materiales a utilizar y colocarlos en la estufa para eliminar la humedad de los mismos.
- 3) Una vez secos, retirar de la estufa los materiales y rotularlos para proceder a la formulación.
- 4) Pesar los productos:
 - Parahidroxibenzoato de metilo 0.08 g
 - Parahidroxibenzoato de propilo 0.02 g
- 5) Reunir 3/4 partes del solvente con el principio activo agitando hasta disolución.

Nota: La velocidad de disolución del principio activo puede aumentar calentando, siempre que este aumento de temperatura no afecte a la estabilidad del producto. Si el principio activo es termolábil, añadirlo en frío.

Si el principio activo es insoluble en el solvente, incorporarlo previamente disuelto en un cosolvente de polaridad adecuada.

- 6) Añadir lentamente, si procede, los conservantes y otros componentes minoritarios, como antioxidantes, correctores de color y/o sabor, agitando hasta su completa disolución.
- 7) Adicionar lentamente, si procede y bajo agitación, los viscosizantes. Debe obtenerse una solución de aspecto homogéneo.
- 8) En caso necesario, filtrar la solución con el filtro adecuado.
- 9) Completar hasta el volumen total especificado en la fórmula con el resto del solvente.
- 10) Homogenizar la solución una vez completado el volumen
- 11) Proceder a la limpieza del material y equipo según se especifique en los procedimientos de limpieza correspondientes. (ver POE DE LIMPIEZA)
- 12) Envasar en frascos topacio de 125 ml con tapón a rosca.

<i>Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.</i>	POE PARA FÓRMULA OFICINAL LÍQUIDA-AGUA CONSERVANTE	CÓDIGO: POE FL 01
		Páginas: 8 de 10
		Edición: 2022-08-03

5.5.Acondicionamiento

Para el acondicionamiento (ver POE FL 01) del producto terminado (AGUA CONSERVANTE), se necesita de envases primarios compatibles con la formulación líquida para mantener su estabilidad, deben estar limpios y debidamente esterilizados.

5.6.Control de calidad del producto terminado

- Evaluación de los caracteres organolépticos: homogeneidad, color, consistencia y untuosidad.
- Verificación del peso y/o volumen
- Determinación de extensibilidad (PN/L/CP/003/00).
- Determinación de la limpidez y del grado de opalescencia (RFE 2.2.1).
- Determinación de la densidad relativa (RFE 2.2.5).
- Determinación del pH, según procedimiento PN/L/CP/001/00.
- Control microbiológico (RFE 5.1.4).

El control microbiológico evalúa aerobios viables totales en agar PCA, ausencia de *Staphylococcus* en agar manitol, así como la ausencia de hongos y levaduras en agar Sabouraud

Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.	POE PARA FÓRMULA OFICINAL LÍQUIDA-AGUA CONSERVANTE	CÓDIGO: POE FL 01
		Páginas: 9 de 10
		Edición: 2022-08-03

6. REFERENCIAS

ARÉSTEGUI, G., 2019. *CONTROL DE CALIDAD FISICOQUÍMICO DE TABLETAS DE AZITROMICINA 500 mg COMERCIALIZADAS EN AREQUIPA - 2019* [en línea]. AREQUIPA: UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL SUR. [Consulta: 8 enero 2022]. Disponible en: <http://repositorio.upads.edu.pe/xmlui/handle/UPADS/171>.

Atienza, M. (2018). FORMULACIÓN EN FARMACIA PEDIÁTRICA. *FORMULACIÓN EN FARMACIA PEDIÁTRICA*, 2, 1-20. (L. Sevillana, Ed.) España. Obtenido de http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_3326.pdf

CALVO, B. Formas farmacéuticas de administración rectal y Vaginal [blog]. [Consulta: 09 de marzo de 2022]. Disponible en: https://ocw.ehu.eus/pluginfile.php/10127/mod_resource/content/1/10122015_materiales_de_estudio/Tema_18.-_Formas_farmacéuticas_de_administración_rectal_y_vaginal.pdf

Carvajal et al. “Algunas formulaciones magistrales y su capacidad antioxidante”. Medellín Colombia : Vol. 16, Revista Cubana de Plantas Medicinales, 2011, pág. pp 13.

Casaus Lara, M. (Junio de 2014). Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. *Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria*. España, España. Recuperado el 12 de Enero de 2022, de https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf

COLCHA, E., 2018. *Evaluación De La Necesidad Para La Implementación Del Servicio De Formulación Magistral En La Farmacia Del Hospital Básico Clínica Metropolitana De Riobamba*. [en línea]. S.I.: ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO. [Consulta: 4 abril 2022]. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/9500/1/56T00816.pdf>.

Cuevas, T y Díaz, C. 2015. “*Elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales*”. *Guías de aplicación – castellano*. 2015.

Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.	POE PARA FÓRMULA OFICINAL LÍQUIDA-AGUA CONSERVANTE	CÓDIGO: POE FL 01
		Páginas: 10 de 10
		Edición: 2022-08-03

ITURBE, A., 2018. *NUEVOS VECTORES EN LA APLICACIÓN DE MEDICAMENTOS. LIPOSOMAS (I)*. [en línea]. Madrid: UNIVERSIDAD COMPLUTENSE. [Consulta: 14 agosto 2021]. Disponible en: [https://eprints.ucm.es/id/eprint/62781/4/ANE ITURBE BALZOLA %28%29.pdf](https://eprints.ucm.es/id/eprint/62781/4/ANE_ITURBE_BALZOLA_%28%29.pdf).

ISTREFI, Q., KRASNIQI, R., RIFATI-NIXHA, A., KASTRATI, K., KRASNIQI, F. y PËRZHAKU, E., 2017. Physico-chemical properties of ginger oil, bee wax and black seeds. En: E. HAJRIZI (ed.), *UBT International Conference* [en línea]. Durres, Albania: University for Business and Technology, pp. 121-127. [Consulta: 9 julio 2021]. DOI 10.33107/ubt-ic.2017.169. Disponible en: <https://knowledgecenter.ubt-uni.net/conference/2017/all-events/169/>.

REDEAMI, 2016a. Guía de buenas prácticas de elaboración y control de calidad de preparaciones magistrales y oficinales. [en línea]. San Salvador: [Consulta: 8 julio 2021]. Disponible en: https://www.redeami.net/docs/docs/cooperacion/guias_formulario_iberoamericano/01_Guia_de_buenas_practicas_elaboracion_control_calidad_preparaciones_magistrales_oficinales.pdf.

REDEAMI, 2016b. Guía de buenas prácticas de elaboración y control de calidad de preparaciones magistrales y oficinales. [en línea]. San Salvador: Disponible en: https://www.redeami.net/docs/docs/cooperacion/guias_formulario_iberoamericano/01_Guia_de_buenas_practicas_elaboracion_control_calidad_preparaciones_magistrales_oficinales.pdf.

SERRA, J., BALADRÓN, A. y CASTAÑEDA, S., 2017. Biosimilars: A new scenario in biologic therapies. *Clínica* [en línea], vol. 13, no. 5, pp. 287-293. [Consulta: 30 mayo 2021]. ISSN 18851398. DOI 10.1016/j.reuma.2016.05.013. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699258X16300572>.

SILVA, T.N. da, REYNAUD, F., PICCIANI, P.H. de S., DE HOLANDA E SILVA, K.G. y BARRADAS, T.N., 2020. Chitosan-based films containing nanoemulsions of methyl salicylate: Formulation development, physical-chemical and in vitro drug release characterization. *International Journal of Biological Macromolecules* [en línea], vol. 164, pp. 2558-2568. [Consulta: 14 Agosto 2021]. ISSN 0141-8130. DOI 10.1016/J.IJBIOMAC.2020.08.117. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141813020342082>.

7. REGISTRO

Versión n°	Cambios realizados	Fecha

8. ANEXOS


ANEXO 1

REGITRO DE ELABORACIÓN Y CONTROL				
Rev.	Fecha	Descripción	Responsable	Firma
001	2022-08-23	Elaboración	Bqf. Pamela Mañay	
002	2022-12-15	Elaboración	Bqf. Pamela Mañay	

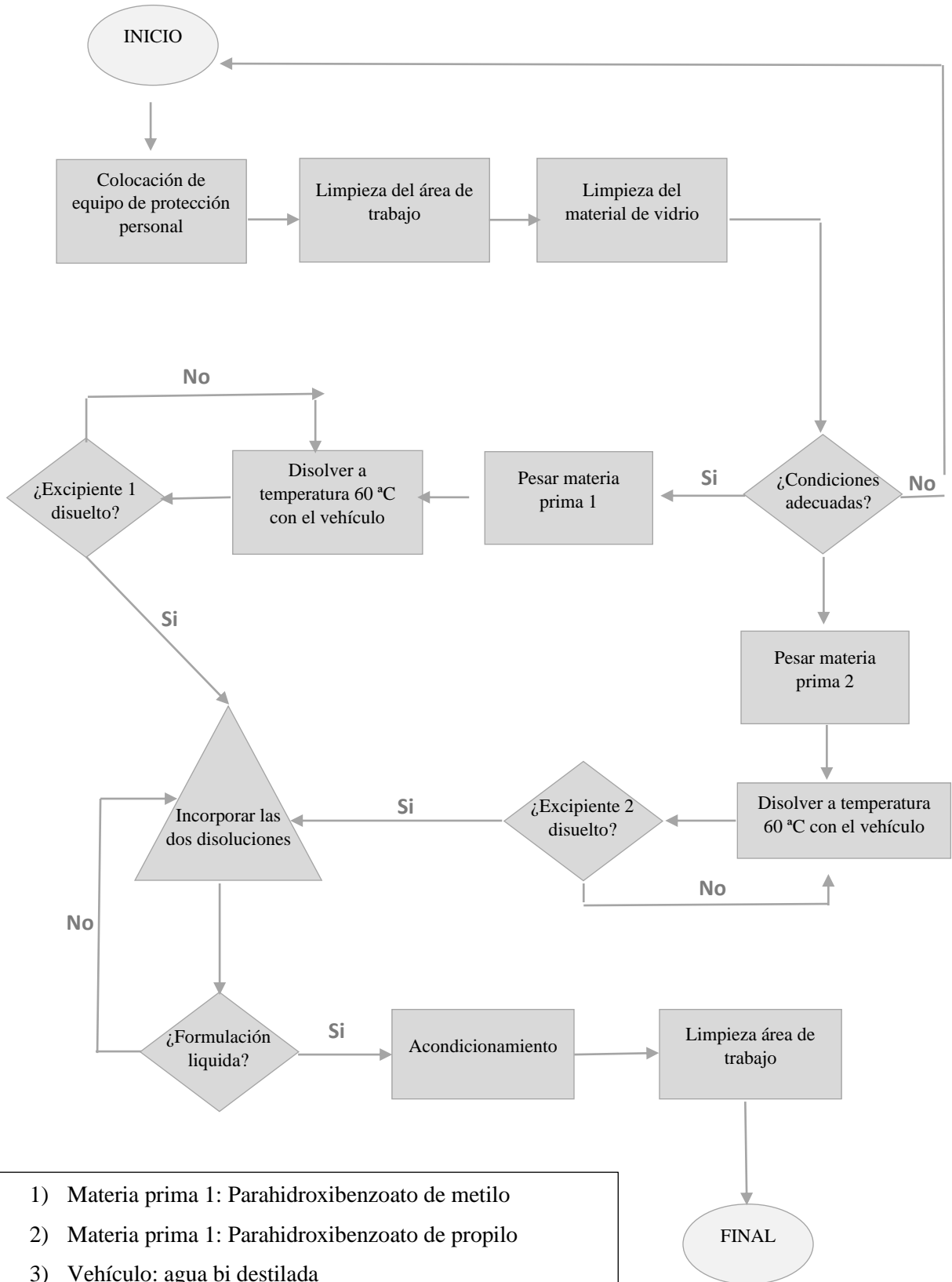
ANEXO 2

HISTORIAL DE CAMBIOS				
Rev.	Fecha	Descripción	Responsable	Firma

ANEXO 3

	REGISTRO DE ELABORACIÓN DE FÓRMULA OFICINAL LÍQUIDA- AGUA CONSERVANTE		CÓDIGO:	
			PÁGINAS: 01	
			ESTADO: Borrador	
Nombre: Composición: Utillaje utilizado: Registro/Lote:				
DATOS DE LA FÓRMULA MAGISTRAL/PREPARADO OFICINAL				
FF: Cantidad elaborada: Fecha de elaboración:				
PRINCIPIOS ACTIVOS / EXCIPIENTES	Número de lote	Cantidad pesada	Unidad	
DATOS DEL MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO				
TIPO:	Nº Control	Unidades		
PERSONAL ELABORADOR				
Farmacéutico/s:				
Técnico Docente:.....				
CONTROL DE CALIDAD				
Número de Control:				
Fecha de Caducidad:.....				
Datos de dispensación de la fórmula magistral/preparación oficial				
Número de registro del libro recetario:				
Observaciones:				
Conformidad:		Fecha y Firma BQF responsable:		

ANEXO 4. DIAGRAMA DE FLUJO PROCESO DE ELABORACIÓN



ANEXO B: POE CONTROL DE CALIDAD PARAHIDROXIBENZOATO DE PROPILO

Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.	<p style="text-align: center;">POE CONTROL DE CALIDAD - PARAHIDROXIBENZOATO DE PROPILO</p>		CÓDIGO: POE MP 01
			Páginas: 1 de 8
			Edición: 2022-08-03
<p>POE CONTROL DE CALIDAD - PARAHIDROXIBENZOATO DE PROPILO</p> <p>LABORATORIO DE FÓRMULAS MAGISTRALES Y OFICINALES DE LA FACULTAD DE CIENCIAS, ESPOCH.</p>			
REDACTADO POR: PAMELA MAÑAY	REVISADO POR: BQF. VALERIA RODRÍGUEZ	APROBADO POR: BQF. VALERIA RODRÍGUEZ	
FECHA DE REDACCIÓN: 2022-08-03	FECHA REVISIÓN: 2022-08-03	FECHA DE APROBACIÓN: 2022-08-03	
VERSIÓN ORIGINAL FIRMA	FECHA VIGENCIA	REVISIÓN FIRMA:	FECHA VIGENCIA

Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.	POE CONTROL DE CALIDAD - PARAHIDROXIBENZOATO DE PROILO	CÓDIGO: POE MP 01
		Páginas: 2 de 8
		Edición: 2022-08-23

Índice

1. Objetivo
2. Alcance
3. Responsabilidad
4. Definiciones
5. Desarrollo
 - 5.1. Materiales y equipos
 - 5.2. Entorno
 - 5.3. Ensayos de identificación y control de calidad – Mentol
6. Registro
7. Anexos

Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.	POE CONTROL DE CALIDAD - PARAHIDROXIBENZOATO DE PROPILO	CÓDIGO: POE MP 01
		Páginas: 3 de 8
		Edición: 2022-08-23

1. Objetivo

El objetivo del presente procedimiento operativo estándar (POE) es establecer la base teórica y práctica, que normalice la realización del control de calidad del principio activo y así comprobar que este cumpla con los requerimientos descritos en las monografías oficiales en las que se basa el presente documento.

2. Alcance

El POE P 01 es un material escrito cuyo uso está dirigido al Bioquímico Farmacéutico de la ESPOCH, capacitado en el manejo de utillaje y reactivos químicos necesarios para el control de calidad del Parahidroxibenzoato de propilo para su posterior uso en la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales

3. Responsabilidad

El profesional Bioquímico Farmacéutico es el responsable de realizar el control de calidad del Parahidroxibenzoato de propilo descrito en el POE MP 01, misma que será desarrollada en la facultad de ciencias de la ESPOCH en el laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales.

4. Definiciones

Acidez: mide la concentración de ácido total en una muestra, esta cantidad se determina mediante una valoración exhaustiva de los ácidos intrínsecos con una base estándar. La acidez es un mejor predictor del impacto del ácido que la simple cuantificación de pH (Tyl y Sadler, 2017, p.391).

Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.	POE CONTROL DE CALIDAD - PARAHIDROXIBENZOATO DE PROILO	CÓDIGO: POE MP 01
		Páginas: 4 de 8
		Edición: 2022-08-23

Características organolépticas: propiedades exclusivas de la sustancia a evaluar, su cumplimiento se considera una parte fundamental del control de calidad en conjunto con el análisis químico de dicha sustancia (Boskou, 2015, p.12).

EPP: se denomina a cada equipo aparato o dispositivo cuyo objetivo es proteger la integridad del usuario a fin de evitar situaciones que pueden desembocar en un riesgo de tipo físico químico o biológico (Álvarez et al. 2019, p.3).

Fenolftaleína: es un compuesto orgánico cuya fórmula es (C₂₀H₁₄O₄), ampliamente utilizado en valoraciones acido-base debido a su capacidad de cambiar de color en medio acuoso en dependencia del pH (Chinchón-Payá et al. 2016, p.87).

Indicador químico: sustancia de naturaleza acida o básica que se añade a la muestra a valorar y es capaz de producir un cambio visual colorimétrico que evidencia el cambio de pH de la muestra (Casqui, 2018, p.18).

Titulación acido-base: ensayo utilizado para determinar el volumen requerido de titulante que produce un cambio en el color del indicador acido que se encuentra en la muestra a valorar (Casqui, 2018, p.17).

Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.	POE CONTROL DE CALIDAD - PARAHIDROXIBENZOATO DE PROPILO	CÓDIGO: POE MP 01
		Páginas: 5 de 8
		Edición: 2022-08-23

5. Desarrollo

a. Materiales, equipos y reactivos

Materiales	Equipo	Reactivos
- Vaso de precipitación de 250ml	- Baño María	- Fenolftaleína
- Vaso de precipitación de 100ml	- Reverbero	- NaOH 0.01M
- Matraz Erlenmeyer 50 ml	- Balanza	- Fenol
- Bureta 50 ml	- Estufa	- Alcohol 96%
- Crisol de porcelana		
- Mortero con pistilo		
- Pipetas volumétricas		
- Balón de aforo		
- Soporte universal		
- Pinzas para soporte		
- Guantes		
- Mascarilla		
- Cofia		
- Mandil		
- Rotulador		
- Papel adhesivo		
- Franela		
- Detergente		
- Espátula		
- Varilla de agitación		

Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.	POE CONTROL DE CALIDAD - PARAHIDROXIBENZOATO DE PROPILO	CÓDIGO: POE MP 01
		Páginas: 6 de 8
		Edición: 2022-08-23

b. Características del lugar de preparación:

Humedad: humedad relativa ambiental $\leq 60\%$

Temperatura ambiente: $25 \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$

c. Ensayos de identificación y control de calidad - Parahidroxibenzoato de metilo

Preparación pre-analítica

- 1) Colocarse el equipamiento de protección personal (EPP), (gorro, mascarilla, guantes, zapatones, mandil) y proceder a la limpieza del área de trabajo.
- 2) Lavar los materiales a utilizar y colocarlos en la estufa para eliminar la humedad de los mismos.
- 3) Una vez secos, retirar de la estufa los materiales y rotularlos para evitar confusiones o errores al momento de la preparación.

A. Características organolépticas

- d. En un vidrio reloj agregar una cantidad aproximada de 1g de Parahidroxibenzoato de propilo
- 1) Observar y describir características físicas

Criterios de aprobación: Polvo cristalino blanco, inodoro o con algún olor característico. Hidroscópico.

B. Identificación

- 1) Pesar 10 g de Parahidroxibenzoato de metilo en un vaso de precipitación y diluir con 50 mL de agua destilada a una temperatura de $80 \text{ }^\circ\text{C}$.

Criterio de aceptación: la mezcla se diluye a temperaturas altas

Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.	POE CONTROL DE CALIDAD - PARAHIDROXIBENZOATO DE PROPILO	CÓDIGO: POE MP 01
		Páginas: 7 de 8
		Edición: 2022

C. Acidez

- 1) Disolver 1,0 g de la sustancia a examinar en alcohol (96%) y diluir hasta 10 ml con el mismo disolvente en un VV balón de aforo
- 2) Transferir a un matraz Erlenmeyer de 50 mL y añadir 0.1 mL de fenolftaleína y mezclar (la solución es incolora)
- 3) Añadir con la ayuda de una bureta NaOH 0.01 M
- 4) Titular la solución hasta el punto de viraje a un tono rosa
- 5) Verificar el volumen utilizado de NaOH 0.01 M

Criterio de aceptación: La solución no requiere más de 0,4 ml de hidróxido de sodio 0,01 M para el viraje de color del indicador a rosa.

D. Solubilidad.


Criterio de aceptación: soluble en agua y alcohol

Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.	POE CONTROL DE CALIDAD - PARAHIDROXIBENZOATO DE PROILO	CÓDIGO: POE MP 01
		Páginas: 8 de 8
		Edición: 2022-08-23

6. REFERENCIAS

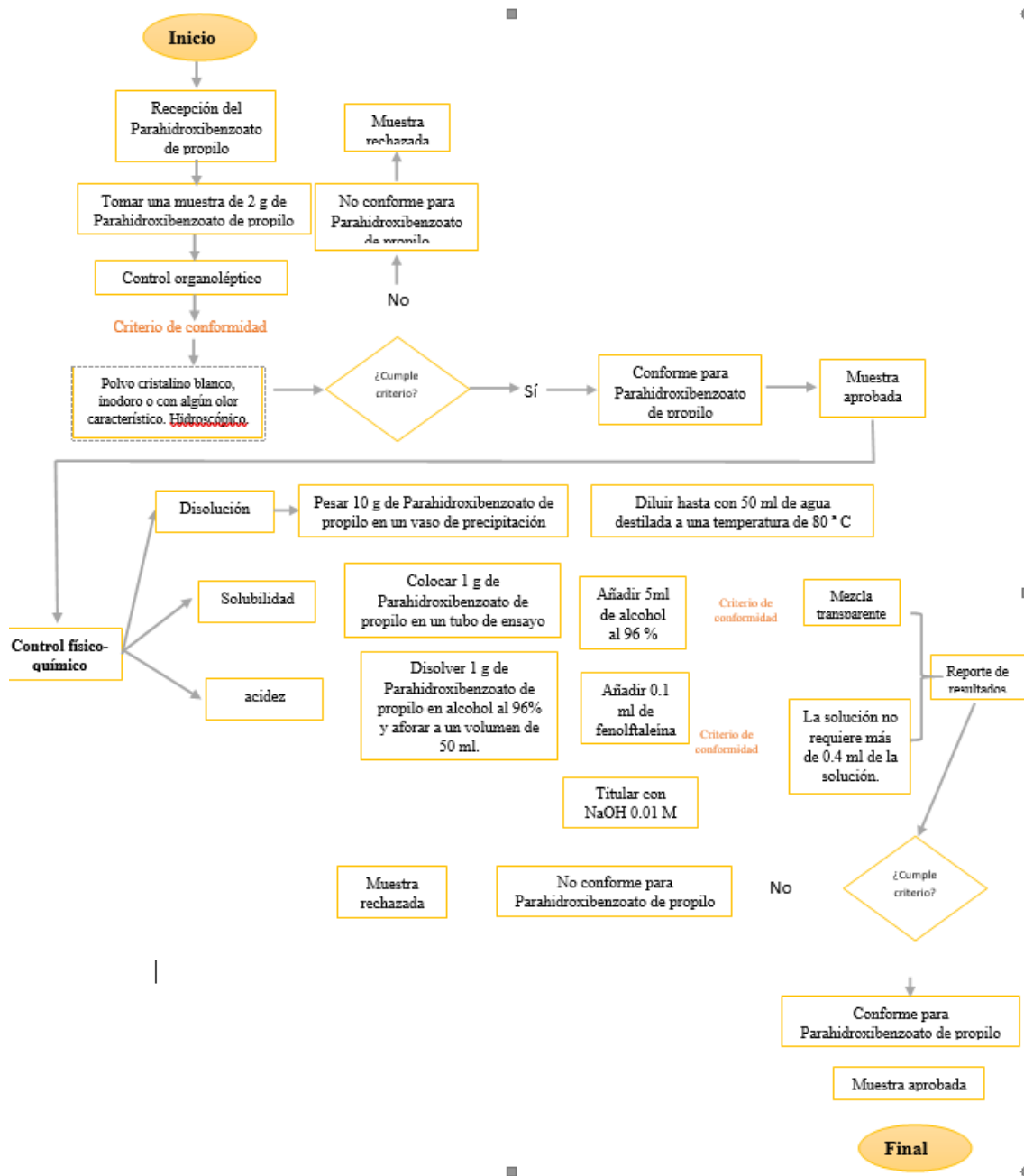
- ALONSO, D., BAEZA, A., CHINCHILLA, R., GÓMEZ LUCAS, C., GUILLENA, G., MARSET, X., PASTOR, I., RAMÓN, D., ROS NÍGUEZ, D. y SAAVEDRA, B., 2018. Mezclas eutécticas como alternativa sostenible a los disolventes convencionales en Química Orgánica. *Anales de la Real Sociedad Española de Química*, vol. 114, no. 2, pp. 79-87. ISSN 1575-3417.
- ÁLVAREZ, V., SANZ, M. y MANRIQUE, J., 2019. Análisis de la actualización normativa para los equipos de protección personal (EPP) en Colombia según la ISO 45001:201. *Analysis of the normative update for personal protection equipment (PPE) in Colombia according to ISO 45001:201* [en línea]. [Consulta: 27 agosto 2021]. Disponible en: https://repository.usc.edu.co/bitstream/handle/20.500.12421/1310/ANÁLISIS_DE_LA_ACTUALIZACIÓN.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- BISWAS, L., HARRISON, E., GONG, Y., AVUSULA, R., LEE, J., ZHANG, M., ROUSSELLE, T., LAGE, J. y LIU, X., 2016. Enhancing effect of menthol on nicotine self-administration in rats. *Psychopharmacology* [en línea], vol. 233, no. 18, pp. 3417-3427. [Consulta: 17 julio 2021]. ISSN 1432-2072. DOI 10.1007/S00213-016-4391-X. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-016-4391-x>.
- BOSKOU, D., 2015. Olive Fruit, Table Olives, and Olive Oil Bioactive Constituents. En: D. BOSKOU (ed.), *Olive and Olive Oil Bioactive Constituents* [en línea]. 1st Edition. S.I.: Elsevier Inc., pp. 1-30. [Consulta: 17 julio 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781630670412500070>.
- CASQUI, C., 2018. *Análisis Volumétrico Ácido-Base*. [en línea]. Lima-Perú: UNIVERSIDAD NACIONAL DE EDUCACIÓN. [Consulta: 3 octubre 2021]. Disponible en: https://repositorio.une.edu.pe/bitstream/handle/UNE/4580/Análisis_Volumétrico_Ácido-Base.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- CHINCHÓN-PAYÁ, S., ANDRADE, C. y CHINCHÓN, S., 2016. Indicator of carbonation front in concrete as substitute to phenolphthalein. *Cement and Concrete Research* [en línea], vol. 82, pp. 87-91. [Consulta: 17 julio 2021]. ISSN 0008-8846. DOI 10.1016/J.CEMCONRES.2015.12.010. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S000888461500304X>.
- RAFAILE, S.N., 2019. *EFECTO ANALGÉSICO DEL EXTRACTO HIDROALCÓHOLICO DE LAS HOJAS DE Echeveria peruviana Meyen (siempreviva) en Rattus Rattus*. CHIMBOTE-PERU: UNIVERSIDAD CATOLICA LOS ANGELES DE CHIMBOTE.
- SANTOS DE BRITO, J., 2020. *MAGMATISMOS ALCALINOS NEOPROTEROZOICOS NO CRÁTON DO SÃO FRANCISCO E NO SISTEMA OROGÊNICO SERGIPANO*. S.I.: UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE.
- TYL, C. y SADLER, G.D., 2017. pH and Titratable Acidity. En: S. NIELSEN (ed.), *Food Analysis* [en línea]. 5. S.I.: Springer, Cham, pp. 389-406. [Consulta: 17 julio 2021]. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-45776-5_22.

7. FICHA DE REGISTRO DE MATERIA PRIMA

	FICHA DE REGISTRO DE MATERIA PRIMA	CÓDIGO: POE MP 001	
		ELABORADO POR: Pamela Mañay	
Nombre de la materia prima: Propil parabeno			
Proveedor	La casa del químico	Nº de Lote:	202210-98-3
Nº de registro interno	N/R	Fecha de recepción	24/10/2022
Nº de control de calidad	-	Fecha de caducidad	Diciembre/2023
Nombre y firma de quien receta y registra		ESTADO	APROBADO
OBSERVACIONES:			

8. ANEXO

ANEXO 3



ANEXO C: POE CONTROL DE CALIDAD PARAHIDROXIBENZOATO DE METILO

Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.	POE CONTROL DE CALIDAD - PARAHIDROXIBENZOATO DE METILO		CÓDIGO: POE MP 02
			Páginas: 1 de 9
			Edición: 2022
<p>POE CONTROL DE CALIDAD - PARAHIDROXIBENZOATO DE METILO</p> <p>LABORATORIO DE FÓRMULAS MAGISTRALES Y OFICINALES DE LA FACULTAD DE CIENCIAS, ESPOCH.</p>			
REDACTADO POR: PAMELA MAÑAY	REVISADO POR: BQF. VALERIA RODRÍGUEZ	APROBADO POR: BQF. VALERIA RODRÍGUEZ	
FECHA DE REDACCIÓN: 2022-08-03	FECHA REVISIÓN:	FECHA DE APROBACIÓN:	
VERSIÓN ORIGINAL FIRMA	FECHA VIGENCIA	REVISIÓN FIRMA:	FECHA VIGENCIA

Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.	POE CONTROL DE CALIDAD - PARAHIDROXIBENZOATO DE METILO	CÓDIGO: POE MP 02
		Páginas: 2 de 9
		Edición: 2022-08-03

Índice

1. Objetivo
2. Alcance
3. Responsabilidad
4. Definiciones
5. Desarrollo
6. Materiales y equipos
 - A. Entorno
 - B. Ensayos de identificación y control de calidad – Mentol
7. Registro
8. Anexos

Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.	POE CONTROL DE CALIDAD - PARAHIDROXIBENZOATO DE METILO	CÓDIGO: POE MP 02
		Páginas: 3 de 9
		Edición: 2022-08-03

1. Objetivo

El objetivo del presente procedimiento operativo estándar (POE) es establecer la base teórica y práctica, que normalice la realización del control de calidad del principio activo y así comprobar que este cumpla con los requerimientos descritos en las monografías oficiales en las que se basa el presente documento.

2. Alcance

El POE MP 02 es un material escrito cuyo uso está dirigido al Bioquímico Farmacéutico de la ESPOCH, capacitado en el manejo de utillaje y reactivos químicos necesarios para el control de calidad de mentol para su posterior uso en la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales

3. Responsabilidad

El profesional Bioquímico Farmacéutico es el responsable de realizar el control de calidad del Parahidroxibenzoato de metilo descrito en el POE MP 02, misma que será desarrollada en la facultad de ciencias de la ESPOCH en el laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales.

4. Definiciones

Acidez: mide la concentración de ácido total en una muestra, esta cantidad se determina mediante una valoración exhaustiva de los ácidos intrínsecos con una base estándar. La acidez es un mejor predictor del impacto del ácido que la simple cuantificación de pH (Tyl y Sadler, 2017, p.391).

Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.	POE CONTROL DE CALIDAD - PARAHIDROXIBENZOATO DE METILO	CÓDIGO: POE MP 02
		Páginas: 4 de 9
		Edición: 2022-08-03

Características organolépticas: propiedades exclusivas de la sustancia a evaluar, su cumplimiento se considera una parte fundamental del control de calidad en conjunto con el análisis químico de dicha sustancia (Boskou, 2015, p.12).

EPP: se denomina a cada equipo aparato o dispositivo cuyo objetivo es proteger la integridad del usuario a fin de evitar situaciones que pueden desembocar en un riesgo de tipo físico químico o biológico (Álvarez et al. 2019, p.3).

Fenolftaleína: es un compuesto orgánico cuya fórmula es (C₂₀H₁₄O₄), ampliamente utilizado en valoraciones acido-base debido a su capacidad de cambiar de color en medio acuoso en dependencia del pH (Chinchón-Payá et al. 2016, p.87).

Indicador químico: sustancia de naturaleza acida o básica que se añade a la muestra a valorar y es capaz de producir un cambio visual colorimétrico que evidencia el cambio de pH de la muestra (Casqui, 2018, p.18).

Titulación acido-base: ensayo utilizado para determinar el volumen requerido de titulante que produce un cambio en el color del indicador acido que se encuentra en la muestra a valorar (Casqui, 2018, p.17).

Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.	POE CONTROL DE CALIDAD - PARAHIDROXIBENZOATO DE METILO	CÓDIGO: POE MP 02
		Páginas: 5 de 9
		Edición: 2022-08-03

5. Desarrollo

a. Materiales, equipos y reactivos

Materiales	Equipo	Reactivos
- Vaso de precipitación de 250ml	- Baño María	- Fenolftaleína
- Vaso de precipitación de 100ml	- Reverbero	- NaOH 0.01M
- Matraz Erlenmeyer 50 ml	- Balanza	- Fenol
- Bureta 50 ml	- Estufa	- Alcohol 96%
- Crisol de porcelana		
- Mortero con pistilo		
- Pipetas volumétricas		
- Balón de aforo		
- Soporte universal		
- Pinzas para soporte		
- Guantes		
- Mascarilla		
- Cofia		
- Mandil		
- Rotulador		
- Papel adhesivo		
- Franela		
- Detergente		
- Espátula		
- Varilla de agitación		

Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.	POE CONTROL DE CALIDAD - PARAHIDROXIBENZOATO DE METILO	CÓDIGO: POE MP 02
		Páginas: 6 de 9
		Edición: 2022-08-03

b. Características del lugar de preparación:

Humedad: humedad relativa ambiental $\leq 60\%$

Temperatura ambiente: $25 \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$

c. Ensayos de identificación y control de calidad - Parahidroxibenzoato de metilo

Preparación pre-analítica

- 4) Colocarse el equipamiento de protección personal (EPP), (gorro, mascarilla, guantes, zapatones, mandil) y proceder a la limpieza del área de trabajo.
- 5) Lavar los materiales a utilizar y colocarlos en la estufa para eliminar la humedad de los mismos.
- 6) Una vez secos, retirar de la estufa los materiales y rotularlos para evitar confusiones o errores al momento de la preparación.

A. Características organolépticas

- d. En un vidrio reloj agregar una cantidad aproximada de 1g de Parahidroxibenzoato de metilo
- 2) Observar y describir características físicas

Criterios de aprobación: Polvo cristalino blanco de tenue olor característico y sabor quemante leve

B. Identificación

- 2) Pesar 10 g de Parahidroxibenzoato de metilo en un vaso de precipitación y diluir con 50 mL de agua destilada a una temperatura de $80 \text{ }^\circ\text{C}$.

Criterio de aceptación: la mezcla se diluye a temperaturas altas

Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.	POE CONTROL DE CALIDAD - PARAHIDROXIBENZOATO DE METILO	CÓDIGO: POE MP 02
		Páginas: 7 de 9
		Edición: 2022-08-03

C. Acidez

- 6) Disolver 1,0 g de la sustancia a examinar en alcohol (96%) y diluir hasta 10 ml con el mismo disolvente en un VV balón de aforo
- 7) Transferir a un matraz Erlenmeyer de 50 mL y añadir 0.1 mL de fenolftaleína y mezclar (la solución es incolora)
- 8) Añadir con la ayuda de una bureta NaOH 0.01 M
- 9) Titular la solución hasta el punto de viraje a un tono rosa
- 10) Verificar el volumen utilizado de NaOH 0.01 M

Criterio de aceptación: La solución no requiere más de 0,4 ml de hidróxido de sodio 0,01 M para el viraje de color del indicador a rosa.

D. Solubilidad.

Criterio de aceptación: fácilmente soluble en alcohol y éter.


Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.	POE CONTROL DE CALIDAD - PARAHIDROXIBENZOATO DE METILO	CÓDIGO: POE MP 02
		Páginas: 8 de 9
		Edición: 2022-08-03

6. REFERENCIAS

- ALONSO, D., BAEZA, A., CHINCHILLA, R., GÓMEZ LUCAS, C., GUILLENA, G., MARSET, X., PASTOR, I., RAMÓN, D., ROS NÍGUEZ, D. y SAAVEDRA, B., 2018. Mezclas eutécticas como alternativa sostenible a los disolventes convencionales en Química Orgánica. *Anales de la Real Sociedad Española de Química*, vol. 114, no. 2, pp. 79-87. ISSN 1575-3417.
- ÁLVAREZ, V., SANZ, M. y MANRIQUE, J., 2019. Análisis de la actualización normativa para los equipos de protección personal (EPP) en Colombia según la ISO 45001:201. *Analysis of the normative update for personal protection equipment (PPE) in Colombia according to ISO 45001:201* [en línea]. [Consulta: 27 agosto 2021]. Disponible en: https://repository.usc.edu.co/bitstream/handle/20.500.12421/1310/ANÁLISIS_DE_LA_ACTUALIZACIÓN.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- BISWAS, L., HARRISON, E., GONG, Y., AVUSULA, R., LEE, J., ZHANG, M., ROUSSELLE, T., LAGE, J. y LIU, X., 2016. Enhancing effect of menthol on nicotine self-administration in rats. *Psychopharmacology* [en línea], vol. 233, no. 18, pp. 3417-3427. [Consulta: 17 julio 2021]. ISSN 1432-2072. DOI 10.1007/S00213-016-4391-X. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-016-4391-x>.
- BOSKOU, D., 2015. Olive Fruit, Table Olives, and Olive Oil Bioactive Constituents. En: D. BOSKOU (ed.), *Olive and Olive Oil Bioactive Constituents* [en línea]. 1st Edition. S.I.: Elsevier Inc., pp. 1-30. [Consulta: 17 julio 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781630670412500070>.
- CASQUI, C., 2018. *Análisis Volumétrico Ácido-Base*. [en línea]. Lima-Perú: UNIVERSIDAD NACIONAL DE EDUCACIÓN. [Consulta: 3 octubre 2021]. Disponible en: https://repositorio.une.edu.pe/bitstream/handle/UNE/4580/Análisis_Volumétrico_Ácido-Base.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- CHINCHÓN-PAYÁ, S., ANDRADE, C. y CHINCHÓN, S., 2016. Indicator of carbonation front in concrete as substitute to phenolphthalein. *Cement and Concrete Research* [en línea], vol. 82, pp. 87-91. [Consulta: 17 julio 2021]. ISSN 0008-8846. DOI 10.1016/J.CEMCONRES.2015.12.010. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S000888461500304X>.
- RAFAILE, S.N., 2019. *EFECTO ANALGÉSICO DEL EXTRACTO HIDROALCÓHOLICO DE LAS HOJAS DE Echeveria peruviana Meyen (siempre viva) en Rattus Rattus*. CHIMBOTE-PERU: UNIVERSIDAD CATOLICA LOS ANGELES DE CHIMBOTE.
- SANTOS DE BRITO, J., 2020. *MAGMATISMOS ALCALINOS NEOPROTEROZOICOS NO CRÁTON DO SÃO FRANCISCO E NO SISTEMA OROGÊNICO SERGIPANO*. S.I.: UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE.
- TYL, C. y SADLER, G.D., 2017. pH and Titratable Acidity. En: S. NIELSEN (ed.), *Food Analysis* [en línea]. 5. S.I.: Springer, Cham, pp. 389-406. [Consulta: 17 julio 2021]. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-45776-5_22.

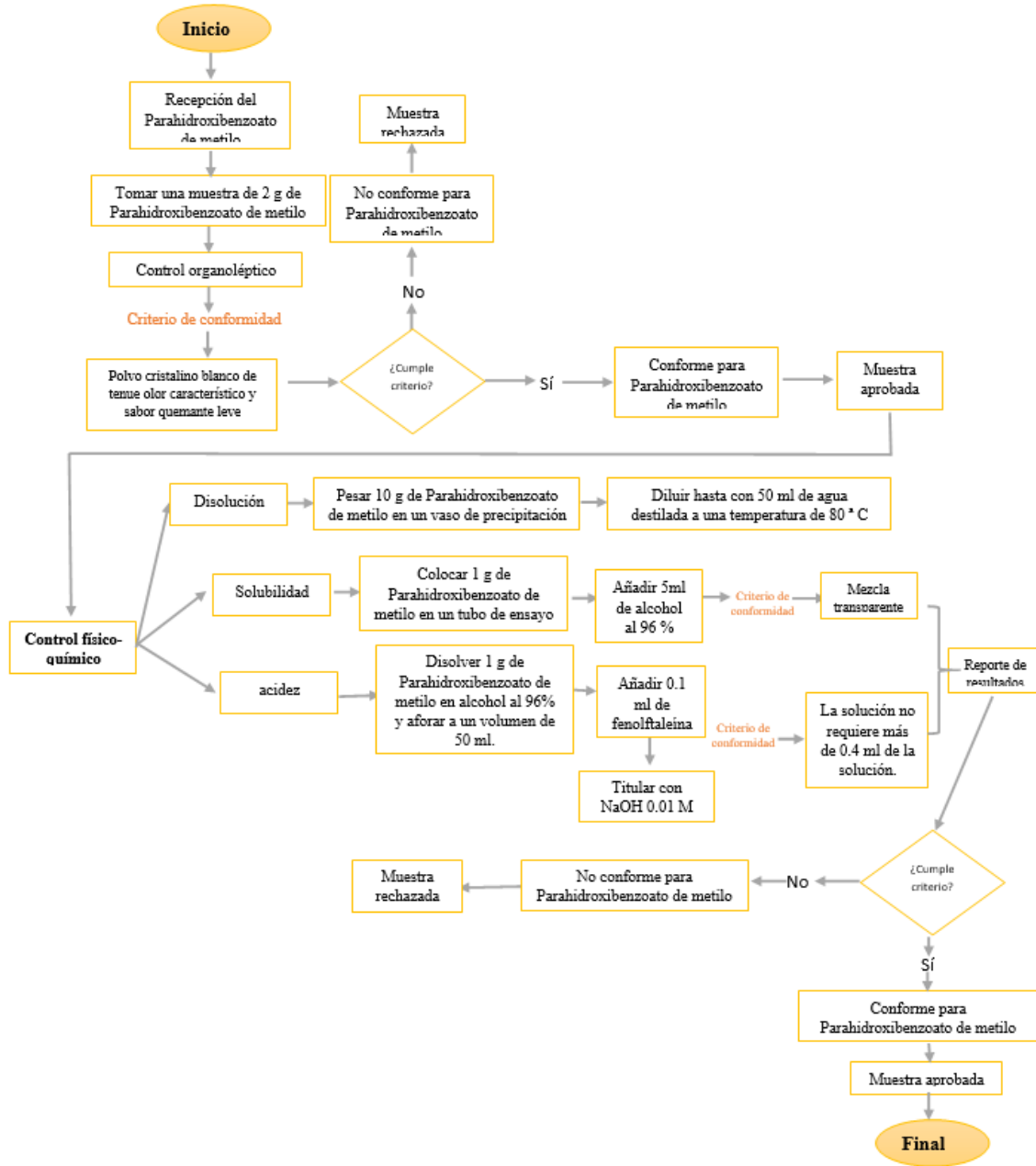
Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.	POE CONTROL DE CALIDAD - PARAHIDROXIBENZOATO DE METILO	CÓDIGO: POE
		Páginas: 9 de 9
		Edición: 2022

7. REGISTRO DE MATERIA PRIMA

	FICHA DE REGISTRO DE MATERIA PRIMA	CÓDIGO: POE MP 001	
		ELABORADO POR: Pamela Mañay	
Nombre de la materia prima: Metil parabeno			
Proveedor	La casa del químico	Nº de Lote:	202209-71-5
Nº de registro interno	N/R	Fecha de recepción	24/10/2022
Nº de control de calidad	-	Fecha de caducidad	Noviembre/2023
Nombre y firma de quien recepta y registra		ESTADO	APROBADO
OBSERVACIONES:			

8. ANEXO

ANEXO 1



ANEXO D: PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTANDARIZADO (POE) PARA EL CONTROL DE CALIDAD Y ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DE FORMULACIONES LÍQUIDAS.

<i>Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.</i>	POE PARA CONTROL DE CALIDAD Y ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DE FORMULACIONES LÍQUIDAS	CÓDIGO: POE CC 01
		Páginas: 1 de 13
		Edición: 2022-10-21

POE PARA CONTROL DE CALIDAD Y ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DE FORMULACIONES LÍQUIDAS

LABORATORIO DE FÓRMULAS MAGISTRALES Y OFICINALES DE LA FACULTAD DE CIENCIAS, ESPOCH.

REDACTADO POR: PAMELA MAÑAY	REVISADO POR: BQF. VALERIA RODRÍGUEZ	APROBADO POR:	
FECHA DE REDACCIÓN: 21-10-2022	FECHA REVISIÓN:	FECHA DE APROBACIÓN:	
VERSIÓN ORIGINAL	FECHA VIGENCIA	REVISIÓN	FECHA VIGENCIA
FIRMA:		FIRMA:	

<i>Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.</i>	POE PARA CONTROL DE CALIDAD Y ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DE FORMULACIONES LÍQUIDAS	CÓDIGO: POE CC 001
		Páginas: 2 de 13
		Edición: 2022-10-21

Índice

1. Objetivo
2. Alcance
3. Responsabilidad
4. Definiciones
5. Desarrollo
 - 5.1. Materiales y equipos
 - 5.2. Entorno
 - 5.3. Procedimiento
 - 5.3.1. Ensayos control de calidad organoléptico

<i>Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.</i>	POE PARA CONTROL DE CALIDAD Y ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DE FORMULACIONES LÍQUIDAS	CÓDIGO: POE CC 001
		Páginas: 3 de 13
		Edición: 2022-10-21

1. Objetivo

El objetivo de este procedimiento operativo estandarizado (POE) es generar evidencia teórica aplicable para el control de calidad y análisis microbiológico de la formulación semisólida desarrollada en el laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de ciencias.

2. Alcance

El presente POE está dirigido al profesional Bioquímico Farmacéutico que requiera realizar el control de calidad y análisis microbiológico de la formulación líquida en el laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.

3. Responsabilidad

El bioquímico farmacéutico será el responsable del control de calidad, análisis microbiológico de las formulaciones líquidas elaboradas en el laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.

4. Definiciones

Control de calidad: conjunto de análisis documentados encargados de verificar la conformidad de las formulaciones durante el proceso de elaboración (Aréstegui, 2019).

Parenterales: son preparaciones estériles destinadas a ser inyectadas, administradas por perfusión o implantadas en el cuerpo humano o animal. deben ser elaboradas mediante un método que asegure su esterilidad, que evite la presencia de contaminantes y de pirógenos, así como el crecimiento de microorganismos, pueden ser (Vila Jato, 2001, pp. 120-145):

Estabilidad de medicamentos: definida como la capacidad de la formulación a mantener sus características de calidad a través del tiempo de vida útil (Acevedo et al., 2021).

<i>Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.</i>	POE PARA CONTROL DE CALIDAD Y ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DE FORMULACIONES SEMISÓLIDAS	CÓDIGO: POE CC 001
		Páginas: 4 de 13
		Edición: 2022-10-21

Formulaciones orales: es la vía más utilizada para la administración de un fármaco, consiste en el paso de los medicamentos desde la cavidad bucal al estómago, a la proporción proximal del intestino delgado para su posterior absorción (Beleño, 2013, p.1); pueden ser formas farmacéuticas líquidas o sólidas pueden ser soluciones, jarabes, elixires, capsulas, comprimidos, grageas, granulados, emulsiones, suspensiones (Vila Jato, 2001, pp. 120-145).

Agar: Medio de cultivo que contiene agua, nutrientes y condiciones físicas adecuadas para el crecimiento de microorganismos (Macías, 2016).

Agua de peptona: Medio de enriquecimiento no selectivo, en donde la peptona suministra nutrientes necesarios para el desarrollo microbiano y el cloruro de sodio conserva el balance osmótico. Se utiliza como diluyente de muestras. (Britania, 2017).

Esterilización: Proceso en el cual se elimina en su totalidad las formas de vida existentes en un determinado medio, incluyendo virus y esporas (Macías, 2016).

Microorganismos: Seres vivos de tamaño microscópico que tienen la capacidad de formar colonias, como bacterias, hongos, esporas, protozoos y virus (Passalacqua, 2018).

Dextrosa Saboraud agar: Medio de cultivo específico para el aislamiento e identificación de hongos y levaduras (Macías, 2016).

Plate count agar: Agar de recuento de aerobios viables, no puede superar los 10^2 microorganismos por gramo o mililitro (COE, 2019).

Manitol Salado agar: Medio de cultivo selectivo que permite el crecimiento selectivo de estafilococos y detección de *Staphylococcus aureus* (Macías, 2016).

<i>Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.</i>	POE PARA CONTROL DE CALIDAD Y ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DE FORMULACIONES LÍQUIDAS	CÓDIGO: POE CC 001
		Páginas: 5 de 13
		Edición: 2022-10-21

5. Desarrollo

5.1. Materiales y equipos

Materiales	Equipo
<ul style="list-style-type: none"> - Placas Petri de vidrio - Hojas milimetradas - Cartulina negra - Guantes de manejo - Mascarilla - Cofia - Rotulador - Franela - Cajas Petri de vidrio - Papel aluminio - Puntas amarillas - Pipeta de 100uL - Tubos de vidrio con tapa - Espátula - Mechero de alcohol - Gradilla para tubos - Erlenmeyer de 500mL - Erlenmeyer de 100mL - Agar Dextrosa Saboraud - Agar Plate Count Agar (PCA) - Agar Manitol salado - Agua de peptona - Baja lenguas - Asa Digralsky triangular - Agua destilada 	<ul style="list-style-type: none"> - Balanza analítica - Esterilizadora - Incubadora - Cámara de flujo laminar

<i>Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.</i>	POE PARA CONTROL DE CALIDAD Y ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DE FORMULACIONES LÍQUIDAS	CÓDIGO: POE CC 001
		Páginas: 6 de 13
		Edición: 2022-10-21

5.2. Características del lugar de preparación:

Humedad: humedad relativa ambiental 60%

Temperatura ambiente: 20 – 25 °C

Excepto en los casos que las especificaciones de la formulación requieran otras condiciones

5.3. Procedimiento para el control de calidad

- 1) Colocarse el equipamiento de protección personal (EPP), (gorro, mascarilla, guantes, zapatones, mandil) y proceder a la limpieza del área de trabajo.
- 2) Lavar los materiales a utilizar
- 3) Proceder con el desarrollo de los ensayos de control de calidad de las muestras de cada formulación y el patrón comercial

5.3.1. Ensayos de control de calidad

- % de principio activo
- pH
- Densidad
- Partículas visibles
- Color
- Olor
- Microbiológico:
 - o Aerobios
 - o Mohos y Levaduras
 - o *E. coli*

5.4. Peso de la formulación descontando el envase de acondicionamiento

- Obtener el promedio del peso de los envases previo a ser utilizados
- Pesar la cantidad de dosificación a ser acondicionada en el envase
- Realizar el pesaje diario de las formulaciones acondicionadas periódicamente a fin de obtener mínimo 10 mediciones de cada formulación.
- Terminado el ensayo y recopilados los datos calcular la media del peso de la formulación y el porcentaje de la desviación estándar para cada formulación.

Criterio de aceptación: el porcentaje de desviación estándar no debe ser mayor al 5% para cada muestra evaluada.

<i>Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.</i>	POE PARA CONTROL DE CALIDAD Y ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DE FORMULACIONES LÍQUIDAS	CÓDIGO: POE CC 001
		Páginas: 7 de 13
		Edición: 2022-10-21

5.5. Procedimiento para el análisis microbiológico

5.5.1. Limpieza y esterilización

- Lavar las Cajas Petri de vidrio con detergente y esponja, inmediatamente enjuagarlas con agua hasta retirar todo el detergente expuesto.
- Las Cajas Petri de vidrio lavadas ponerlas en columna y forrarlas por completo con papel aluminio sin dejarlos descubiertos, sellándolos con cinta masking y colocarlos en la esterilizadora.
- Esterilizar por 30 min a 121°C y 15 PSI.
- Esperar un lapso de tiempo de 15 a 20min para que las cajas Petri se enfríen, evitando así que éstas se rompan y poder trasladarlas a la cámara de flujo laminar.
- Previamente la cámara de flujo laminar debe estar limpia (base, paredes y puerta de vidrio) con cloro, luego con alcohol y dejar prendida la luz UV por 5 minutos antes de introducir las cajas Petri estériles.

5.5.2. Preparación de medios de cultivo y vertido

5.5.2.1. Cálculos: Se debe tomar en cuenta que se va a utilizar 15mL de medio de cultivo por cada caja Petri, por lo que las muestras deben ser sometidas al análisis por triplicado para evitar errores en los resultados.

$$15\text{mL} \times n = V(\text{mL})$$

N= Número de cajas a preparar.

V= Volumen de agar a preparar en mL.

- **Agar Dextrosa Saboraud:**

$$\text{gr de Dextrosa Saboraud} = \frac{65\text{gr de Dextrosa Saboraud} \times V(\text{mL})}{1000\text{mL}}$$

- **Agar Plate Count Agar (PCA):**

$$\text{gr de Plate Count Agar (PCA)} = \frac{30.20\text{gr de Plate Count Agar (PCA)} \times V(\text{mL})}{1000\text{mL}}$$

<i>Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.</i>	POE PARA CONTROL DE CALIDAD Y ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DE FORMULACIONES LÍQUIDAS	CÓDIGO: POE CC 001
		Páginas: 8 de 13
		Edición: 2022-10-21

- **Agar Manitol Salado:**

$$\text{gr de Manitol Salado} = \frac{111 \text{ gr de Manitol Salado} \times V(\text{mL})}{1000 \text{ mL}}$$

- **Agua de Peptona:**

$$\text{gr de Agua de Peptona} = \frac{1 \text{ gr de Agua de Peptona} \times V(\text{mL})}{1000 \text{ mL}}$$

NOTA: Los medios de cultivo tienen en su etiqueta los gramos de agar específicos que se utilizará en 1 litro de muestra, pueden variar dependiendo de la casa comercial.

5.5.2.2. **Preparación:** obtenidos los valores de cada medio de cultivo, se deberá colocar en su Erlenmeyer correspondiente, posterior a eso se añadirá agua destilada dependiendo de la cantidad obtenida para cada medio, cerrando la boca del Erlenmeyer con tapones de gasa hechos con algodón. Se debe diluir hasta homogenizar los medios y trasladarlos al esterilizador que estará a 121°C por 30 min y 15 PSI.

5.5.2.3. **Vertido:** Acabada la esterilización se trasladará los medios de cultivo a la cabina de flujo laminar, esperando a que éstos se entibien. Mientras se procede a prender un mechero de alcohol para tener esterilidad dentro de la cabina de flujo laminar, se retira el tapón de gasa hecho con algodón del Erlenmeyer, pasar la boca del mismo por el mechero para esterilizar, se destapa la caja Petri y se debe llenar las $\frac{3}{4}$ partes de la misma esperando a que se llene por completo para poder cerrarla.

NOTA: Se debe cerrar hasta la mitad de la caja Petri para que el medio se pueda enfriar y así evitar que se formen gotas de vapor de agua.

<i>Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.</i>	POE PARA CONTROL DE CALIDAD Y ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DE FORMULACIONES LÍQUIDAS	CÓDIGO: POE CC 001
		Páginas: 9 de 13
		Edición: 2022-10-21

5.5.3. Siembra de muestras

5.5.3.1. Cálculos: Puesto que la formula oficial que se realiza es una preparación concentrada no se puede dar una siembra directa, por lo que se debe realizar diluciones. Para este análisis se realizará una dilución (10 x -1), por lo que para esto se necesitará 9mL de agua de peptona por tubo de ensayo.

$$9\text{mL} \times 10 \text{ tubos de ensayo} = 90\text{mL}$$

$$\text{gr de Peptona} = \frac{1\text{gr de Agua de peptona} \times 90\text{mL}}{1000\text{mL}}$$

$$\text{gr de Peptona} = 0.09$$

5.5.3.2. Preparación: Colocar los tubos de ensayo a utilizar en la gradilla rotulándolos para no tener errores, posterior a eso se deberá colocar 9mL de agua de peptona en cada tubo de ensayo para mandarlo a esterilizar con tapones hechos de gasa con algodón y forrados con papel aluminio.

Finalmente se destapa los tubos de ensayo y se introduce 1gr de las muestras previamente seleccionadas para obtener una mezcla homogénea.

Siembra: En este tipo de siembra se debe utilizar un asa de Drigalsky triangular, para lo cual se deberá tomar con una pipeta de 100uL la muestra de cada tubo diferente para colocar en cada medio de cultivo, se esteriliza el asa de Drigalsky triangular con alcohol y luego en el mechero de alcohol, se espera a que se enfríe y posteriormente se distribuye los 100uL en todo el medio de cultivo. Una vez terminada la siembra se cierra el medio de cultivo y se lo incuba por 24 horas a 37°C.

NOTA: El medio de cultivo luego de la siembra debe quedar invertido con la finalidad de que se pueda evidenciar el crecimiento microbiano y todos los medios de cultivo deben estar debidamente rotulados, para evitar equivocaciones en los resultados.

<i>Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.</i>	POE PARA CONTROL DE CALIDAD Y ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DE FORMULACIONES LÍQUIDAS	CÓDIGO: POE CC 001
		Páginas: 10 de 13
		Edición: 2022-10-21

5.5.4. Revisión de resultados

Debido a que esta fórmula oficial va a ser utilizada como excipiente para formulaciones farmacéuticas, no debe presentar crecimiento microbiano en ninguno de los medios de cultivo.

5.5.5. Limpieza y esterilización de materiales

1. Ya revisado y anotados los resultados se coloca los agares contaminados dentro de fundas plásticas para esterilizarlos.
2. Esterilizar por 30 min a 121°C y 15 PSI.
3. Esperar que los medios de cultivo se enfríen y verter su contenido en fundas de plástico para poder desechar en los basureros correspondientes.
4. Lavar las cajas con detergente y agua.
5. Secar las cajas Petri con las toallas de papel y guardarlas.

<i>Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.</i>	POE PARA CONTROL DE CALIDAD Y ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DE FORMULACIONES LÍQUIDAS	CÓDIGO: POE CC 001
		Páginas: 11 de 13
		Edición: 2022-10-21

6. Bibliografía:

ARCSA, 2017. INSTRUCTIVO EXTERNO Funcionamiento de Farmacias y Botiquines. [en línea]. S.l.: [Consulta: 7 febrero 2022]. Disponible en:.

ARÉSTEGUI, G., 2019. *CONTROL DE CALIDAD FÍSICOQUÍMICO DE TABLETAS DE AZITROMICINA 500 mg COMERCIALIZADAS EN AREQUIPA - 2019* [en línea]. AREQUIPA: UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL SUR. [Consulta: 8 enero 2022]. Disponible en: <http://repositorio.upads.edu.pe/xmlui/handle/UPADS/171>.

Atienza, M. (2018). FORMULACIÓN EN FARMACIA PEDIÁTRICA. *FORMULACIÓN EN FARMACIA PEDIÁTRICA*, 2, 1-20. (L. Sevillana, Ed.) España. Obtenido de http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_3326.pdf

CALVO, B. Formas farmacéuticas de administración rectal y Vaginal [blog]. [Consulta: 09 de marzo de 2022]. Disponible en: https://ocw.ehu.es/pluginfile.php/10127/mod_resource/content/1/10122015_materiales_de_estudio/Tema_18.-_Formas_farmaceticas_de_administracion_rectal_y_vaginal.pdf

Carvajal et al. “Algunas formulaciones magistrales y su capacidad antioxidante”. Medellín Colombia : Vol. 16, Revista Cubana de Plantas Medicinales, 2011, pág. pp 13.

Casaus Lara, M. (Junio de 2014). Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. *Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria*. España, España. Recuperado el 12 de Enero de 2022, de https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf

COLCHA, E., 2018. *Evaluación De La Necesidad Para La Implementación Del Servicio De Formulación Magistral En La Farmacia Del Hospital Básico Clínica Metropolitana De Riobamba*. [en línea]. S.l.: ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO. [Consulta: 4 abril 2022]. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/9500/1/56T00816.pdf>.

Cuevas, T y Díaz, C. 2015. “Elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales”. *Guías de aplicación – castellano*. 2015.

Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.	POE PARA CONTROL DE CALIDAD Y ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DE FORMULACIONES LÍQUIDAS	CÓDIGO: POE CC 01
		Páginas: 12 de 13
		Edición: 2022-10-21

ITURBE, A., 2018. *NUEVOS VECTORES EN LA APLICACIÓN VÍA TÓPICA DE MEDICAMENTOS. LIPOSOMAS (I)*. [en línea]. Madrid: UNIVERSIDAD COMPLUTENSE. [Consulta: 14 agosto 2021]. Disponible en: [https://eprints.ucm.es/id/eprint/62781/4/ANE ITURBE BALZOLA %282%29.pdf](https://eprints.ucm.es/id/eprint/62781/4/ANE%20ITURBE%20BALZOLA%20%282%29.pdf).

ISTREFI, Q., KRASNIQI, R., RIFATI-NIXHA, A., KASTRATI, K., KRASNIQI, F. y PËRZHAKU, E., 2017. Physico-chemical properties of ginger oil, bee wax and black seeds. En: E. HAJRIZI (ed.), *UBT International Conference* [en línea]. Durres, Albania: University for Business and Technology, pp. 121-127. [Consulta: 9 julio 2021]. DOI 10.33107/ubt-ic.2017.169. Disponible en: <https://knowledgecenter.ubt-uni.net/conference/2017/all-events/169/>.

REDEAMI, 2016a. Guía de buenas practicas de elaboración y control de calidad de preparaciones magistrales y oficinales. [en línea]. San Salvador: [Consulta: 8 julio 2021]. Disponible en: https://www.redeami.net/docs/docs/cooperacion/guias_formulario_iberoamericano/01_Guia_de_buenas_practicas_elaboracion_control_calidad_preparaciones_magistrales_oficinales.pdf.

REDEAMI, 2016b. Guía de buenas practicas de elaboración y control de calidad de preparaciones magistrales y oficinales. [en línea]. San Salvador: Disponible en: https://www.redeami.net/docs/docs/cooperacion/guias_formulario_iberoamericano/01_Guia_de_buenas_practicas_elaboracion_control_calidad_preparaciones_magistrales_oficinales.pdf.

SERRA, J., BALADRÓN, A. y CASTAÑEDA, S., 2017. Biosimilars: A new scenario in biologic therapies. *Reumatologia Clinica* [en línea], vol. 13, no. 5, pp. 287-293. [Consulta: 30 mayo 2021]. ISSN 18851398. DOI 10.1016/j.reuma.2016.05.013. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699258X16300572>.

Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH.	POE PARA CONTROL DE CALIDAD Y ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DE FORMULACIONES LÍQUIDAS	CÓDIGO: POE CC 001
		Páginas: 13 de 13
		Edición: 2022-10-21

7. Registros

Versión n°	Cambios realizados	Fecha

8. Anexo

ANEXO 1

REGISTRO DE ELABORACIÓN Y CONTROL				
Rev.	Fecha	Descripción	Responsable	Firma

ANEXO 2

HISTORIAL DE CAMBIOS				
Rev.	Fecha	Descripción	Responsable	Firma



esPOCH

Dirección de Bibliotecas y
Recursos del Aprendizaje

UNIDAD DE PROCESOS TÉCNICOS Y ANÁLISIS BIBLIOGRÁFICO Y
DOCUMENTAL

REVISIÓN DE NORMAS TÉCNICAS, RESUMEN Y BIBLIOGRAFÍA

Fecha de entrega: 03 / 02 / 2023

INFORMACIÓN DEL AUTOR/A (S)
Nombres – Apellidos: Pamela Alexandra Mañay Bonilla
INFORMACIÓN INSTITUCIONAL
Facultad: Ciencias
Carrera: Bioquímica y Farmacia
Título a optar: Bioquímica Farmacéutica
f. Analista de Biblioteca responsable: Ing. Rafael Inty Salto Hidalgo



0216-DBRA-UPT-2023