

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



**FORMULACION Y DESARROLLO DE UN COLUTORIO CON ACEITE DE
Origanum vulgare L. (OREGANO) PARA ENSAYO CLINICO FASE I.**

TRABAJO DE GRADUACIÓN PRESENTADO POR

**ANA MARIA SANCHEZ ARIAS
JOSE MANOLO TORRES CORDOVA**

PARA OPTAR AL GRADO DE

LICENCIADO(A) EN QUIMICA Y FARMACIA

MARZO 2017

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MAESTRO ROGER ARMANDO ARIAS ALVARADO

SECRETARIO GENERAL

MAESTRO CRISTOBAL HERNAN RIOS BENITEZ

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANO

LIC. SALVADOR CASTILLO AREVALO

SECRETARIO

MAE. ROBERTO EDUARDO GARCIA ERAZO

DIRECCION DE PROCESOS DE GRADUACION

DIRECTORA GENERAL

MSc. Cecilia Haydeé Gallardo de Velásquez

COORDINADORAS DE AREA DE INDUSTRIA FARMACEUTICA, COSMETICA Y VETERINARIOS

Lic. Ana Cecilia Monterrosa Fernández

Lic. Mercedes Rossana Brito Mendoza

DOCENTE ASESOR

MSc. Enrique Posada Granados

AGRADECIMIENTOS

De manera muy especial queremos agradecer a:

A las licenciadas: MSc. Cecilia Haydeé Gallardo de Velásquez, y Licda. Mercedes Rossana Brito Mendoza por su paciencia, apoyo y orientación.

A nuestro docente director:

MSc. Enrique Posada Granados, por brindarnos los lineamientos necesarios para la realización de nuestro trabajo de graduación pero sobre todo por el compromiso, la entrega y el apoyo desinteresado al momento de transmitir sus conocimientos y experiencia las cuales fueron de gran utilidad en la elaboración del presente trabajo.

Al Laboratorio y docentes de la cátedra de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador: por poner a nuestra disposición las instalaciones del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, el equipo y libros para la ejecución de este trabajo de graduación.

DEDICATORIAS

A Dios nuestro Creador

Por permitirme el don de la vida, a quien le doy infinitas gracias, porque ha sido, es y será mi guía. Por estar a mi lado en momentos de dificultad, por todo su amor, y darme la sabiduría, entendimiento y fortaleza para poder culminar la carrera haciendo posible alcanzar este triunfo.

A mis Padres

Porque no existen palabras que puedan expresar su amor y su gran apoyo incondicional en todo momento, durante los años más difíciles y felices de mi vida. Por sus oraciones, sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien por lo cual estoy infinitamente agradecida ya que sin su apoyo y su esfuerzo esto no hubiera sido posible.

A mi Compañero de Tesis

Que aparte de ser mi amigo y novio al cual le agradezco la paciencia, el apoyo y comprensión para superar tantos momentos difíciles, por lo que no fue fácil llegar hasta acá. Es por eso más que nunca confirmo mi amor, admiración y respeto.

Ana María Sánchez Arias

DEDICATORIAS

A Dios por prestarme vida, brindarme sabiduría que me permitió dar pasos firmes que me guiaron al final de mi carrera profesional.

A mi mamá Consuelo Candelaria Córdova, que con su amor de madre me formo, siempre apoyándome con rigor, en su corazón siempre busco sacar lo mejor de mí, en mi juventud esto fue difícil de visualizar más ahora al final de mi carrera valoro su esfuerzo y lo agradezco enormemente.

A mi Papá Bernardo Torres Rivas por su apoyo y ejemplo me ilumino mi camino, con su esfuerzo y trabajo ha sido posible alcanzar el final de la carrera, que sin el posiblemente el camino hubiese sido más largo.

A mi amada novia y compañera de trabajo de gradación, Ana María Sánchez Arias, a quien agradezco su paciencia en las largas horas de trabajo que compartimos, sus invaluable aportes y conocimientos hicieron realidad un trabajo de gran calidad.

José Manolo Torres Córdova

INDICE GENERAL

N° Pag.

RESUMEN

CAPITULO I

1.0 INTRODUCCIÓN

xvii

CAPITULO II

2.0 OBJETIVOS

CAPITULO III

3.0 MARCO TEÓRICO

22

3.1 Definición de Colutorio.

22

3.2 Orégano (*Origanum vulgare* L.)

23

3.2.1 El Aceite Esencial de Orégano (*Origanum vulgare* L)

24

3.3 Justificación del uso de las Materias primas

25

3.4 Desarrollo Farmacéutico

27

3.5 Perfil del Producto ⁽⁹⁾

28

3.6 Preformulación.

29

3.7 Desarrollo de Formulación

29

3.7.1 Soluciones farmacéuticas

30

3.7.1.1 Estabilidad de las Soluciones

31

3.8 Fabricación de soluciones

34

3.8.1 Controles en Proceso

35

3.8.1.1 pH

35

3.8.1.2 Sabor

35

3.8.1.3 Color

36

3.8.1.4 Ausencia de Partículas Extrañas

36

3.8.1.5 Transparencia

36

3.8.1.6 Densidad

36

3.9 Envase y Sistema de cierre

36

3.10 Documentación.

37

3.11 Fase clínica	39
CAPITULO IV	
4.0 DISEÑO METODOLOGICO	43
4.1 Tipo de Estudio	43
4.2 Investigación bibliográfica	44
4.3 Parte Experimental	44
4.3.1 Perfil del producto	44
4.3.1.1 Características de desempeño:	45
4.3.1.2 Características físico - químicas:	46
4.3.2 Preformulación	46
4.3.3 Ensayo de las formulaciones	48
4.3.3.1 Desarrollo de proceso de fabricación	49
4.3.3.2 Pruebas Físico-Químicas al producto en granel ⁽¹⁾ .	52
4.3.4 Evaluación de los Ensayos	53
4.3.4.1 Selección de Fórmula Idónea	53
4.3.4.2 Empaque primario	53
4.3.5 Realización de lotes pilotos	54
4.3.5.1 Escalamiento	54
4.3.5.2 Elaboración de documentación	55
CAPITULO V	
5.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	57
5.1 Perfil del producto	57
5.2 Preformulación	59
5.3 Ensayo de formulaciones	66
5.3.1 Formulación de colutorio F01	66
5.3.2 Formulación de colutorio F02	67
5.3.3 Formulación de colutorio F03	69
5.3.4 Formulación de colutorio F04	71
5.3.5 Formulación de colutorio F05	72

5.4 Evaluación de los ensayos de formulación	75
5.4.1 Selección de la fórmula idónea.	75
5.4.2 Material de Empaque Primario	76
5.5 Lotes Piloto	78
5.5.1 Escalamiento del proceso de fabricación	78
5.5.2 Documentación	81
5.5.2.1 Formula Cual-quantitativa:	81
5.5.2.2 Lista Maestra de Materias Primas.	83
5.5.2.3 Protocolo de Fabricación de Lotes Pilotos	84
5.5.2.4 Protocolo de Empaque Lotes Pilotos	85
CAPITULO VI	
6.0 CONCLUSIONES	87
CAPITULO VII	
7.0 RECOMENDACIONES	90
BIBLIOGRAFIA	92
ANEXOS	95

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N°	Pág.
1. Del descubrimiento a la comercialización.	39
2. Esquema de procedimiento general para elaborar colutorio. ⁽¹⁾	51
3. pH de aceite de <i>Origanum vulgare</i> L. 5 – 6, según escala en el papel indicador pH.	65

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA N° N°	Pág.
1. Resumen de la solubilidades de las materias prima. ^{(4), (14)}	27
2. Ejemplo de formulas a ensayar “n” cantidades de veces	48
3. Atributos que se requieren en el colutorio a base de <i>Origanum vulgare</i> L.	58
4. Resumen de las propiedades fisicoquímicas de cada materia prima obtenidas literariamente ^{(4), (13)}	59
5. Resultados de Solubilidad del AEO en Agua	62
6. Resultado de Solubilidad del AEO en Propilenglicol.	62
7. Resultados de Solubilidad del AEO en Etanol al 95%	63
8. Resultados de Solubilidad del AEO en Glicerina.	63
9. Fórmula F01: Colutorio de Aceite <i>Origanum vulgare</i> L. al 0.1% (m/v)	66
10. Medición de los atributos asignados en el perfil del producto para la formula ensayada F01	67
11. Formulación F02: Colutorio de Aceite de <i>Origanum vulgare</i> L. 0.1%	68
12. Medición de los atributos asignados en el perfil del producto para la formula ensayada F02.	69
13. Formulación F03: colutorio de Aceite de <i>Origanum vulgare</i> L. 0.2%	70
14. Medición de los atributos asignados en el perfil del producto para la formula ensayada F03	70
15. Formulación F04: colutorio de Aceite de <i>Origanum vulgare</i> L. 0.1%	71
16. Medición de los atributos asignados en el perfil del producto para la formula ensayada F04	72
17. Formulación F05: colutorio de Aceite de <i>Origanum vulgare</i> L. 0.05%	73
18. Medición de los atributos asignados en el perfil del producto para la formula ensayada F05	74

19. Resumen de formulaciones ensayadas con sus respectivos objetivos, atributos de calidad (resultados) y conclusiones	77
20. Material y equipo utilizado	78
21. Comparación de escalamiento de método de fabricación a Escala de Ensayo a Escala Piloto	79
22. Formula Cual-Cuantitativa por unidad de dosis de ensayo F04	82
23. Formula Cual-Cuantitativa por unidad de dosis de ensayo F05	82
24. Lista maestra de materias primas para Colutorio de Orégano 0.1%, tamaño de Lote 24 litros	83
25. Lista maestra de materias primas para Colutorio de Orégano 0.05%, tamaño de Lote 24 litros	84

INDICE DE ANEXOS

ANEXO N°

1. Monografía del Timol
2. Monografía del Agua
3. Monografía de la Glicerina
4. Monografía del Metilparabeno
5. Monografía del Propilparabeno
6. Monografía del Propilenglicol
7. Monografía del Citrato de Sodio
8. Monografía de la Sacarina sódica
9. Monografía del Polisorbato 80
10. Monografía de Lauril Sulfato de Sodio
11. Monografía del Aceite de orégano
12. Pruebas de solubilidad del Aceite de orégano
13. Formato de hoja de Desarrollo de Líquidos
14. Procedimiento de control en proceso del color
15. Procedimiento de control en proceso del Sabor
16. Procedimiento de control en proceso de la Transparencia
17. Procedimiento control en proceso de Partículas Extrañas
18. Procedimiento de control en proceso de Determinación Potenciométrica de pH
19. Procedimiento de control en proceso de determinación de Densidad
20. Material y equipo utilizado a escala de ensayo
21. Material y equipo utilizado a escala piloto
22. Frasco utilizado para envasar granel de lotes pilotos
23. Diseño de etiquetas para los ensayos lotes pilotos
24. Lote piloto de las formulaciones F04 y F05

ABREVIATURAS

AEO: Aceite esencial de orégano.

BPM: Buenas Prácticas de Manufactura

CAO: Colutorio de Aceite de Orégano.

ICH: International Conference on Harmonisation

g: Gramos

L: Litros

mg: miligramos

mL: mililitros

M.P.: materia prima

N/A: No aplica

PET: Tereftalato de polietileno

pH: Potencial de hidrogeno

POE's: Procedimiento de operaciones estándar

RPM: Revoluciones por minuto

Sln: Solución.

V_{promedio}: Volumen promedio.

°C: Grados Celsius

%m/m: porcentaje masa – masa

%m/v: porcentaje masa - volumen

%R: Porcentaje de rendimiento

ρ: Densidad

RESUMEN

Esta investigación se desarrolló con el objetivo de formular un colutorio con aceite de *Origanum vulgare* L (Orégano) para estudio clínico fase I, propuesta por estudiantes de Odontología en busca de la sustitución de los colutorios convencionales para el tratamiento de la gingivitis que contienen clorhexidina con diferentes efectos adversos. Para lograrlo se formuló un colutorio que tuviera aceite de orégano como componente activo, mostrando una ventaja sobre los colutorios a base de Clorhexidina.

El desarrollo del colutorio dio inicio con la investigación bibliográfica, estableciéndose el perfil del producto que se dividió en la asignación de características de desempeño medibles mediante los sentidos, esta parte de la investigación abarcó dos puntos críticos de desarrollo, uno fue alcanzar la transparencia en el colutorio y dos lograr un sabor tolerable, para lograrlo se desarrollaron 5 ensayos entre los meses de septiembre y noviembre del año 2015, en las instalaciones del laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química y Farmacia. Las fórmulas seleccionadas por los solicitantes del colutorio fueron los ensayos F04 y F05 que corresponde al 0.1% y 0.05% de concentración de aceite de orégano, esto por cumplir los atributos definidos en el perfil del producto permitiendo la elaboración de lotes pilotos comprobando que las fórmulas mantienen los parámetros de fabricación de pequeña escala a gran escala, con el fin de ser utilizados en la investigación “Tolerabilidad de la terapia antigingivitis de colutorio de orégano” a pesar de estos resultados, es necesario desarrollar pruebas con especies de orégano nativas de la región además desarrollar métodos analíticos para la cuantificación del orégano contenida en el colutorio.

CAPITULO I
INTRODUCCION

1.0 INTRODUCCIÓN

Existe una amplia variedad de enfermedades de la cavidad oral, entre las más frecuentes está la gingivitis que es una respuesta inflamatoria de la mucosa gingival de carácter reversible, producto de la presencia de placa bacteriana que destruye los tejidos de soporte de los dientes. En la actualidad para el control de las enfermedades periodontales lo realizan mediante el uso de productos tópicos o locales (enjuagues bucales) que contienen sustancias antimicrobianas para eliminar la flora bacteriana de la placa dental.

Los enjuagues bucales (colutorios) presentan la ventaja de que su actividad antimicrobiana puede alcanzar las zonas de difícil acceso. Entre las diferentes marcas comerciales de colutorios que existen en el mercado destinadas al control de la gingivitis que usan como activo principal la clorhexidina siendo uno de los antisépticos más comunes que se suele usar dada la eficacia en la eliminación de microorganismo. Sin embargo presenta ciertas desventajas por sus efectos adversos: la más común es la pigmentación marrón en la superficie de los dientes, de algunos materiales de restauración y de la mucosa, sobre todo del dorso de la lengua.

Por lo anteriormente a nosotros como estudiantes de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador se nos encomendó llevar a cabo la investigación, desarrollo y formulación de un colutorio natural hecho a base de aceite de *Origanum vulgare* L. (Orégano), la idea surgió debido a que estudiantes de la Facultad de Odontología se avocaron al departamento de Tecnología Farmacéutica solicitando la formulación de dicho colutorio, todo esto con fines de estudio clínico para ver si se puede tratar la gingivitis de una manera más natural sin producir los efectos adversos que la clorhexidina

provoca, en donde la alternativa de investigación se enfocó al uso de las plantas como una opción en el tratamiento antigingivitis debido a las ventajas que presentan, como lo son fácil acceso, bajo costo y sobre todo, pocos efectos colaterales indeseables.

El Aceite de Orégano (*Origanum vulgare* L) es un buen metabolito activo para el tratamiento de la gingivitis por poseer propiedades tradicionales antiinflamatoria y propiedad antimicrobiana comprobada en diferentes estudios científicos otorgándole un gran poder antiséptico a esta planta.

La investigación se desarrolló en la Facultad de Química y Farmacia en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de La Universidad de El Salvador en el periodo comprendido entre septiembre a noviembre del 2015 que tuvo como objetivo desarrollar un colutorio con aceite de orégano (*Origanum vulgare* L), que fue utilizado en ensayos clínicos de fase I, que comprende la evaluación del colutorio en pacientes sanos para evaluación de la aceptación del producto. En consecuencia se formuló un producto con sustancias activas de origen natural que tuvo la propiedad, de ser tolerable libre de sensación picante, no irritante al paladar y cumplió con los criterios de calidad y los atributos asignados al perfil del producto, basándose en lineamientos de desarrollo y formulación como la ICH Q8 (Conferencia Internacional de Armonización Desarrollo Farmacéutico), además de las Buenas Prácticas de Manufactura (BMP), teniendo en cuenta documentar todo lo relacionado al desarrollo de la formulación, para garantizar desde el diseño un producto de la calidad requerida.

CAPITULO II
OBJETIVOS

2.0 OBJETIVOS

1.1 OBJETIVO GENERAL

Formular y desarrollar un colutorio con aceite de *Origanum vulgare* L. (Orégano) para ensayos clínicos fase I.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1 Diseñar el “Perfil del Producto” idóneo con los atributos propios de un colutorio.

2.2.2 Evaluar documentalmente los aspectos concernientes a la preformulación de un colutorio como forma fármaco-cosmética, utilizando aceite de *Origanum vulgare* L.

2.2.3 Realizar ensayos de colutorios con aceite de orégano a fin de obtener una fórmula que cumpla con los atributos definidos en el diseño del “Perfil del Producto”.

2.2.4 Evaluar los ensayos de colutorios contrastándolos con los atributos del “Perfil del Producto”.

2.2.5 Realizar lotes pilotos con la fórmula seleccionada, para la verificación de la reproducibilidad del escalado del proceso de fabricación

CAPITULO III
MARCO TEORICO

3.0 MARCO TEÓRICO

Definición de Colutorio.

Los enjuagues bucales son soluciones acuosas, generalmente en forma concentrada, que contienen uno o más componentes activos y excipientes. Un colutorio (Enjuague bucal) puede cumplir dos objetivos: terapéutico y cosmético. Los colutorios o lavados terapéuticos pueden tener por finalidad reducir la formación de placas, la gingivitis, las caries dentales y la estomatitis. Los colutorios cosméticos pueden estar destinados a combatir la halitosis mediante el uso de agentes antimicrobianos o aromatizantes.⁽¹²⁾

Los colutorios son líquidos limpios transparentes, coloreados sin cuerpo en suspensión, deben alcanzar un efecto refrescante y desodorante de forma no agresiva para la mucosa de la boca y los dientes. Destinados a ser aplicados sobre los dientes, la mucosas de la cavidad oral y faringe Con el fin de ejercer una acción local antiséptica, astringente o calmante. El vehículo más comúnmente utilizado en los colutorios es el agua y los principios activos son principalmente antisépticos, antibióticos, antifúngico o antiinflamatorios.⁽¹⁾⁽⁷⁾

Por lo que, los colutorios son las preparaciones ideales complementarias del cuidado de la boca, ya que llegan a los ángulos difícilmente accesibles para el cepillo y la pasta dentífrica. Eliminan los restos de comida y en poco tiempo pueden corregir también el mal olor bucal (sensación de frescura).⁽⁵⁾

Las sustancias químicas que poseen los colutorios pueden actuar sobre la placa de diversas formas; impidiendo la adhesión de la placa por agentes anti adhesivos, impidiendo la proliferación bacteriana por medio de agentes antimicrobianos, eliminando la placa ya establecida y alterando la patogenicidad de la placa.⁽⁷⁾

Orégano (*Origanum vulgare* L.)

El nombre “orégano” comprende más de dos docenas de diferentes especies de plantas, con flores y hojas que presentan un olor característico a "especioso". Las hojas secas del *Origanum vulgare* L, nativo de Europa y del *Lippia graveolens*, planta nativa de México son de uso culinario común. El género *Origanum* pertenece a la familia *Lamiaceae*, mientras que el *Lippia graveolens*, a la familia *Verbenacea*.⁽¹¹⁾⁽²⁾

Usos

La hoja de orégano se usa no solo como condimento de alimentos sino también en la elaboración de cosméticos y fármacos; motivos que lo han convertido en un producto de exportación. Adicionalmente, la Organización Mundial de la Salud estima que cerca del 80% de la población en el mundo usa extractos vegetales o sus compuestos activos, por ejemplo los terpenoides, para sus cuidados primarios de salud.⁽⁸⁾⁽²⁾

Composición

El orégano presenta como componente principal un aceite esencial con más de 34 compuestos activos, de los cuales los fenoles terpenoides como carvacrol, timol y p-cimeno puede alcanzar entre 80.2 y 98% de la composición del aceite.⁽⁸⁾

Principio activos y propiedades

El orégano (*Origanum vulgare* L.) posee propiedades antioxidante, antiinflamatoria y antiséptica sobre todo se caracteriza por la potente acción de sus principios activos como el carvacrol y timol que le otorga a esta planta un gran poder antimicrobiano.⁽¹¹⁾

3.2.1 El Aceite Esencial de Orégano (*Origanum vulgare* L)

Descripción: Se destilan las cabezuelas florales para obtener un aceite esencial que varía del amarillo oscuro al marrón claro, huele intensamente a fenol y es espaciado y caliente.⁽¹⁵⁾

Componentes principales: sus propiedades son similares a las del resto de plantas pertenecientes a la familia de las labiadas es el antiséptico más importante en cuanto se utiliza en aromaterapia. Contiene más fenol, la sustancia de mayor poder desinfectante que las restantes aromáticas, aunque sus análisis químicos varían según la procedencia de las plantas individuales y las especies. El suelo donde crecen es decisivo para ello. Los aceites de orégano suelen contener un 80-90% de fenoles como lo son el timol y carvacrol.⁽¹⁵⁾

Existen múltiples estudios sobre la actividad antimicrobiana de los extractos de diferentes tipos de orégano. Se ha encontrado que los aceites esenciales de las especies del genero *Origanum* presentan actividad contra bacterias gram negativas como *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica* y *Enterobacter cloacae*; y las gram positivas como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Listeria monocytogenes* y *Bacillus subtilis*.⁽²⁾

Por lo que se ha evaluado la actividad antimicrobiana de los componentes aislados, así como del aceite esencial. Los fenoles carvacrol y timol poseen los niveles más altos de actividad contra microorganismo gram negativos, excepto para *P. aeruginosa*, siendo el timol más activo. Otros compuestos, como el g-terpineno y r-cimeno no mostraron actividad contra las bacterias estudiadas. Los valores de la concentración mínima inhibitoria (CMI) para los aceites

esenciales se han establecido entre 0.28-1.27 mg/ml para bacterias, y de 0.65-1.27 mg/ml para hongos.⁽²⁾

3.3 Justificación del uso de las Materias primas

El aceite de *Origanum vulgare* L, se incorporó por su propiedad tradicional antiinflamatoria y principalmente por la propiedad antimicrobiana que posee, comprobada en diferentes estudios científicos. En los que se encontraron que los componentes mayoritarios del aceite son los fenoles como el carvacrol y timol que son los responsables de presentar actividad antimicrobiana, ya sea gram positiva o gram negativa excepto para la *P. aeruginosa* los valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) está entre 0.28-1.27 mg/mL para las bacterias presentes en la placa dental.⁽¹⁵⁾

- La glicerina se incorporó por su propiedad de ser co-disolvente y levemente edulcorante.⁽¹⁴⁾

- Los preservantes utilizados fueron el Propilparabeno y Metilparabeno. Los cuales se encargaran de evitar la proliferación de microorganismo en la solución manteniendo conservado el producto evitando así su descomposición.⁽¹⁴⁾

- Se podrá incorporar Propilenglicol por su propiedad de ser co-disolvente y conservador el cual ayudará a potencializar la acción de los parabenos.⁽¹⁴⁾

- Se adicionó Sacarina sódica como coadyuvante de la dulzura ya que se desea garantizar un buen sabor para que su administración sea más agradable.⁽¹⁴⁾

- Como solubilizante se utilizó Polisorbato 80 para obtener una solución líquida transparente y por ser un solubilizante de HLB alto, el cual es esencial para obtener una solución límpida y aunque el Lauril sulfato de sodio también es un solubilizante con HLB alto se descartó por tener el inconveniente de causar irritación en las membranas de la mucosa.⁽¹⁴⁾
- Citrato de sodio se incorporó por ser necesario para modificar el pH, ya que actúan como agente alcalinizante.⁽¹⁴⁾

Tabla N° 1 Resumen de la solubilidades de las materias prima. (4), (14)

Materia Prima	Solubilidad	Función en la formula
Aceite de Orégano	Insoluble en agua. Parcialmente soluble en alcohol.	Antiséptico, antiinflamatorio y antifúngico
Glicerina	Miscible con agua, alcohol y Propilenglicol	Co-disolvente, levemente edulcorante
Metilparabeno	1g-3mL etanol95% 1g-60mL de glicerina 1g-5mL de Propilenglicol	Preservante de microorganismos
Propilparabeno	1g 1.1mL etanol 95% 1g- 5.6mL etanol 50% 1g-3.9 de Propilenglicol 1g- 225mL de agua a 80°C	Preservante de microorganismos
Propilenglicol	Miscible en agua, alcohol y glicerina. Disuelve algunos aceites esenciales.	Co-disolvente Humectante
Citrato de Sodio	1g-10mL de agua 1g-0.6mL de agua caliente. Prácticamente insoluble en alcohol	Regulador de pH Agente saborizante
Sacarina Sódica	1g-1.5mL de agua 1g-50mL de alcohol 1g-3.5mL de Propilenglicol	Edulcorante
Polisorbato 80	Muy soluble en Agua y Alcohol.	Solubilizante (HLB 15)
Laurilsulfato de Sodio	1g.en 10mL de agua, formando una solución opalescente	Solubilizante (HLB≈40)

3.4 Desarrollo Farmacéutico

El objetivo del desarrollo farmacéutico es diseñar un producto de calidad y su proceso de fabricación para entregar constantemente el rendimiento previsto del producto. La información y los conocimientos adquiridos en el desarrollo farmacéutico, estudios y la experiencia en la fabricación proporcionan la

compresión científica para apoyar el establecimiento del espacio de diseño. La información de estudio de desarrollo farmacéutico puede ser una base para el riesgo de la Gestión de Calidad. Es importante reconocer que la calidad no puede ser probada en productos; es decir, la calidad debe ser construida en el diseño. Los cambios en la formulación y proceso de fabricación durante el desarrollo y la gestión del ciclo de vida debe ser considerada como la oportunidad de adquirir nuevos conocimientos y más apoyo en el establecimiento de diseño de espacios. Del mismo modo, la inclusión de conocimientos obtenido en experimentos dando resultados inesperados también pueden ser útiles. El espacio de diseño es propuesto por el solicitante y está sujeta a evaluación y aprobación regulatoria. El trabajo en el espacio de diseño no se considera como un cambio. Los movimientos fuera del espacio de diseño se consideran como un cambio e iniciaría una aprobación reguladora del proceso de cambio.⁽⁹⁾

La sección de desarrollo Farmacéutico debe describir el conocimiento que establece que el tipo de forma de dosificación seleccionado y la formulación propuesta son adecuados para el uso previsto. Esta sección debe de incluir información suficiente de cada parte para proporcionar una compresión del desarrollo del medicamento y su proceso de fabricación.⁽⁹⁾

3.5 Perfil del Producto ⁽⁹⁾

Constituye la base de diseño para el desarrollo. Las consideraciones a tomar en cuenta en el perfil del producto se encuentran:

- Uso previsto, la vía de administración, sistema de entrega etc.
- Concentración del activo.
- Atributos que afectan el desempeño del producto.

- Criterios de calidad (por ejemplo pH, sabor, olor, ausencia de partículas extrañas etc.) apropiados para el producto.
- Sistema de cierre del envase.

3.6 Preformulación.

Se define como la investigación de las propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas de un principio activo solo o cuando se combina con excipientes, con el objetivo de generar información útil para la formulación en el desarrollo de una forma farmacéutica. Las actividades de preformulación van desde la identificación de los nuevos agentes activos descubiertos hasta la caracterización de las propiedades físicas necesarias para el diseño de las formas farmacéuticas.⁽¹³⁾

Entre los aspectos previos a tener en cuenta en la etapa de preformulación son las características fisicoquímicas de las materias primas entre ellas están: las propiedades organolépticas, tamaño y forma de partícula, punto de fusión, pureza, velocidad de disolución, fluidez, estabilidad, compatibilidad con excipientes.⁽¹³⁾

3.7 Desarrollo de Formulación.

Se debe realizar un resumen describiendo el desarrollo de la formulación, incluyendo la identificación de aquellos atributos que son críticos para la calidad del principio activo en el producto, teniendo en consideración el uso previsto y vía de administración. La información procedente de diseños experimentales formales puede ser útil en la identificación de crítica o variables que interactúan que podrían ser importantes para garantizar la calidad del producto. El resumen debe destacar la evolución del diseño de la formulación inicial del concepto hasta el diseño final.⁽⁹⁾

Por lo que el desarrollo de la formulación suministra la información básica sobre el principio activo, la formula y el impacto de los excipientes sobre el producto.⁽¹⁴⁾

Generalmente los datos informativos generados en estas actividades son:

- Preformulación, que contiene toda la caracterización física y química de principio activo.⁽¹⁶⁾

- Formulación, que consiste en los estudios requeridos para que la combinación entre el principio activo, los excipientes y el envase resulte en un producto con las características físicas y químicas requeridas.⁽¹⁶⁾

- Desarrollo de métodos de análisis específicos.

- Optimización de la formulación. Esta última fase va muy ligada a los resultados que se van obteniendo durante el desarrollo del proceso de elaboración.⁽¹⁶⁾

El desarrollo de la formulación no puede considerarse completados hasta que todos estos factores considerados básicos hayan sido estudiados. Se puede aceptar que posteriormente se produzca cambios menores en la formulación, siempre que se compruebe que no ejercen efectos adversos sobre las características del producto.⁽¹⁶⁾

3.7.1 Soluciones farmacéuticas

Esta forma farmacéutica puede prepararse empleando vehículos que resulten aceptables desde el punto de vista farmacéutico y terapéutico. El o los componentes activos pueden disolverse en un solvente acuoso o no acuoso, o incorporándolo en una de las fases de un sistema de aceite y agua. Esta forma

farmacéutica es útil por diversos motivos y pueden administrarse por distintas vías: uso oral, introducción en las cavidades corporales o aplicación externa. Los extractos eliminan la necesidad de aislar la droga en su forma pura, permiten la administración de varios componentes de un mismo origen y posibilitan el estudio preliminar de drogas derivadas de fuentes naturales.⁽¹²⁾

La preparación de esta forma farmacéutica requiere varias consideraciones por parte del farmacéutico: finalidad de la droga, uso interno o externo, concentración de la droga, selección del vehículo líquido, estabilidad física y química de la droga, preservación de la preparación y uso de excipientes apropiados como solubilizantes, agentes suspensores, agentes emulsificantes, agentes para controlar la viscosidad, colorantes, aditivos para modificar el sabor. Por lo que es importante tener presente las propiedades organolépticas como el color, el olor y el sabor.⁽¹²⁾

En primera instancia, el farmacéutico depende del fabricante para producir un producto efectivo, de buen aspecto y estable cuando se lo conserva en condiciones relativamente adversas. La mayoría de los fabricantes garantizan la eficacia evaluando sus productos en forma científicamente aceptables. Otros dos factores importantes que deben tenerse presentes en las formas farmacéuticas consisten en la estabilidad de los componentes activos e inactivos y la prevención de contaminación microbiana.⁽¹²⁾

3.7.1.1 Estabilidad de las Soluciones

Tanto la estabilidad física como la química de las soluciones en su envase previsto son importantes. Una solución debe de conservar su transparencia, color, olor y sabor iniciales durante el periodo de validez.⁽³⁾

Por lo que también la estabilidad del componente activo en el producto final es un factor de gran importancia para el formulador. En general, las drogas son menos estables en los medios acuosos que en el estado sólido; por lo tanto, es importante estabilizar y preservar en particular las soluciones que contengan agua. En estos productos pueden producirse ciertas reacciones químicas simples, como la interacción entre componentes lo que refleja una formulación deficiente; la interacción entre el envase y el producto, que puede alterar el pH del producto y en el caso de componentes sensibles al pH, provocar la formación de ulterior de precipitados o de una reacción directa con agua por ejemplo la hidrólisis.⁽¹²⁾

El problema de la estabilidad de las drogas ha sido definido correctamente por los científicos farmacéuticos, pero durante los últimos años el fabricante de preparaciones líquidas debió enfrentarse a un problema secundario y en algunos aspectos, más graves debido a la presencia de contaminación bacteriana.⁽¹²⁾

Los productos pueden sufrir contaminación por diversos motivos:

- Las materias primas utilizadas en la fabricación de soluciones son excelentes caldos de cultivo para bacterias. El agua es un medio particularmente favorable para el desarrollo de bacterias y debe manipularse con sumo cuidado. Pero otras sustancias como las resinas, los agentes dispersantes, los surfactantes, los azúcares y las sustancias aromatizantes pueden ser portadoras de bacterias.⁽¹²⁾
- En el equipo las bacterias pueden proliferar en las ranuras y resquicio de los equipos farmacéuticos y en los instrumentos simples utilizados en laboratorio. Estos equipos deben ser sometidos a una limpieza minuciosa antes de su uso.⁽¹²⁾

- El medio ambiente y el personal pueden contribuir a la contaminación del producto. Los portadores más importantes de agentes contaminantes son las manos y el cabello; por lo tanto, la limpieza general es un factor esencial. Es necesario utilizar gorros y guantes durante el proceso de elaboración, y el material de envasado debe seleccionarse de manera que no contamine el producto y lo proteja del medio ambiente. Por último, la fuente de contaminación del producto puede ser el propio consumidor, y este factor reviste una importancia especial si el microorganismo es patógeno. Se debe instruir al consumidor para que utilice las técnicas correctas de manipulación, de modo de reducir el riesgo de contaminación; por otra parte, el fabricante debe garantizar mediante las pruebas de provocación apropiadas que el producto se encuentra debidamente preservado y resista a una contaminación microbiana intensa.⁽¹²⁾

La mayoría de los factores antes mencionados se relacionan con una práctica de fabricación idónea. Sin embargo, el formulador debe agregar un conservador al producto con el fin de reducir la probabilidad de contaminación. Si el producto contiene agua, medio que favorece el desarrollo de bacterias, es casi impredecible incluir un conservador en la fórmula. Los principales criterios que deben considerarse en la selección de un conservador son los siguientes: debe ser efectivo frente a un amplio espectro de microorganismo, estable durante toda su vida útil, atóxico, no sensibilizante, compatible con los componentes presentes en la forma farmacéutica, barato y esencialmente desprovisto de sabor y olor.⁽¹²⁾

Los parabenos son ésteres del ácido p-hidroxibenzoico e incluyen derivados metílicos, propílicos y butílicos. La solubilidad en agua de estos compuestos disminuye a medida que el peso molecular aumenta, del 0.25% para el éster

metílico al 0.02% para el éter butílico. Estos compuestos se utilizan ampliamente en los productos farmacéuticos y son estables dentro de un espectro de pH de 8. Se emplean en concentración de hasta aproximadamente el 0.2%. A menudo se usan dos esteres combinado en la misma preparación. Este enfoque permite una concentración total mayor y la mezcla es activa frente a una amplia variedad de microorganismos.⁽¹²⁾

3.8 Fabricación de soluciones

El único equipo que se necesita para la fabricación a pequeña y gran escala de las soluciones consiste en recipientes de mezclado, en medio de agitación y un sistema de filtración que garantice la transparencia de la solución definitiva. Durante la fabricación se añade simplemente el soluto al disolvente en el recipiente de mezclado, agitando hasta que su disolución es completa. Si el soluto es más soluble a temperaturas elevadas, puede ser útil aplicar calor al recipiente, en particular si la velocidad de disolución es particularmente lenta. Sin embargo se deben tomar precauciones en presencia de materiales volátiles o termolábiles. Por otro lado, el proceso de disolución también se acelera si se reduce el tamaño del material sólido para aumentar su superficie.⁽³⁾

Los solutos presentes en concentraciones bajas, en particular los colorantes, suelen disolverse previamente en un pequeño volumen del disolvente y después se añade a la solución a granel. Cuando es posible, se añaden al final del proceso, y después de cualquier proceso de enfriamiento, los materiales volátiles como aromatizantes y perfumes para reducir la pérdida por evaporación. Por último, se debe comprobar que no se adsorben irreversiblemente cantidades significativas de ninguno de los materiales en el medio de filtración que se usa para el aclaramiento final.⁽³⁾

3.8.1 Controles en Proceso

3.8.1.1 pH

Para propósitos farmacopeicos, se define el pH como el valor dado por un instrumento potenciométrico (medidor de pH) apropiado, adecuadamente normalizado, capaz de reproducir valores de pH de hasta 0.002 unidades de pH que emplea un electrodo indicador sensible a la actividad del ion hidrogeno, el electrodo de vidrio y un electrodo de referencia apropiado. El instrumento debe ser capaz de detectar el potencial a través del par de electrodos y, a los fines de normalización del pH, de aplicar un potencial regulable al circuito mediante la manipulación de los controles de “normalización”, “cero”, “asimetría” o “calibración” y debe poder controlar el cambio en milivoltios por cada cambio de unidad en la lectura de pH a través de un control de “temperatura” y/o “pendiente”. Las mediciones se hacen a $25 \pm 2^\circ$, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual o en este texto. La escala de pH se define por la ecuación: $pH = pH_s + (E - E_s)/k$ en donde E Y E_s son los potenciales medidos cuando la celda galvánica contiene la solución en análisis, representada por pH y la Solución Amortiguadora de Normalización apropiada, representada por pH_s , respectivamente. El valor de k es el cambio de potencial por cambio de unidad en el pH y teóricamente es $[0.05916 + 0.000198 (t - 25^\circ)]$ voltios a cualquier temperatura $t_{(17)}$

3.8.1.2 Sabor

Sensación que producen los alimentos u otras sustancias en el gusto. Dicha impresión está determinada en gran parte por el olfato, más allá de las respuestas del paladar y la lengua a los componentes químicos.⁽¹⁾

3.8.1.3 Color

Es una sensación que producen los rayos luminosos en los órganos visuales y que es interpretada en el cerebro. Se trata de un fenómeno físico-químico donde cada color depende de la longitud de onda.⁽¹⁾

3.8.1.4 Ausencia de Partículas Extrañas

Son todos los cuerpos extraños que pueden encontrarse en un fluido o en una forma cosmética en polvo y se considera como elementos impuros.⁽¹⁾

3.8.1.5 Transparencia

Se dice que un material presenta transparencia cuando deja pasar a través de él muy fácilmente la luz. La transparencia es una propiedad óptica de la materia que presenta diferentes grados y propiedades.⁽¹⁾

3.8.1.6 Densidad

Indicará la cantidad de masa del cuerpo material contenido en un volumen definido de ella. La magnitud de la densidad se define por la ecuación $\rho = m/v$, en donde la masa (m) y el volumen (v) se evalúa. Se debe tener en cuenta que los valores de la densidad de las sustancias son constantes bajo condiciones de presión y temperaturas definidas generalmente se determina a 1 atm de presión y a 25°C, pequeños cambios en estas constantes pueden modificar el valor de la densidad.⁽¹⁾

3.9 Envase y Sistema de cierre

La elección y la justificación de la selección del sistema de cierre para el envase del producto comercial deben ser discutidas. Se debe dar uso previsto

del producto medicamentoso y la idoneidad del envase y sistema de cierre para almacenamiento y transporte, incluyendo el almacenamiento y el transporte del contenedor para el producto medicamentoso a granel, en su caso.⁽⁹⁾

La elección de los materiales para el envase primario debe ser justificada. En la discusión debe describir los estudios realizados para demostrar la integridad del envase y cierre. Una posible interacción entre el producto y el envase o la etiqueta debe ser considerada. En la elección de materiales de envase primario se debe tomar en cuenta algunos elementos como por ejemplo, la elección de materiales, protección contra la humedad y la luz, compatibilidad de los materiales de construcción con la forma de dosificación, y la seguridad de los materiales de construcción. La justificación de los materiales de embalaje secundario debe ser incluida, cuando sea pertinente. Si un dispositivo de dosificación se utiliza (por ejemplo gotero, un dispositivo de inyección de pluma, de polvo seco inhalador), es importante demostrar que una dosis reproducible y precisa del producto se entrega en condiciones de prueba que, en la medida de lo posible, simulan el uso del producto.⁽⁹⁾

3.10 Documentación.

El desarrollo y la aplicación de los métodos analíticos utilizados para la elaboración de un lote que será para uso en ensayos clínicos deben ser apropiadamente documentados.⁽¹⁰⁾

Este sistema debe asegurar que los registros y documentos se conservan durante un período de tiempo apropiado después de la aprobación, la terminación o suspensión de la solicitud.⁽¹⁰⁾

Todos los documentos relacionados con la fabricación del producto intermedio y sustancia activa deben ser preparados, revisados, aprobados y distribuidos

de acuerdo a procedimientos escritos. Tales documentos pueden estar en papel o en formato electrónico.⁽¹⁰⁾

La emisión, revisión, superación y la retirada de todos los documentos deben ser controladas con el mantenimiento de historiales de revisión.⁽¹⁰⁾

Por lo que un procedimiento debe ser establecido para retener toda la documentación oportuna (por ejemplo, informes sobre el desarrollo de la historia, informes de escalado, informes de transferencia de técnicas, los registros de capacitación, registros de producción, registros de control, y registros de distribución). Los períodos de retención para estos documentos deben ser especificados.⁽¹⁰⁾

Toda la producción, control de registró y distribución deberán mantenerse durante al menos 1 años después de la fecha de caducidad del lote.⁽¹⁰⁾

Durante el período de retención, de los registros, especificaciones, instrucciones y procedimientos ya sea los originales o copias debe estar fácilmente disponible en el establecimiento en el que se produjeron las actividades descritas en dichos registros.⁽¹⁰⁾

Las especificaciones deben ser establecidas y documentadas para las materias primas, intermedios en su caso, el principio activo, los materiales de etiquetado y envasado. Además, las especificaciones pueden ser apropiadas para algunos otros materiales, tales como ayudas de proceso u otros materiales utilizados durante la producción de productos intermedios o principio activo que podrían afectar a la calidad del producto. Los criterios de aceptación deben ser establecidos y documentados para controlar el proceso.⁽¹⁰⁾

3.11 Fase clínica

Es necesario que antes de comercializar un fármaco este sea probado en humanos. Esto se hace, con la finalidad de asegurar la bondad del nuevo fármaco, en tres fases consecutivas en diferentes grupos poblacionales. (6)

Se entiende por ensayo clínico:

Toda investigación efectuada en seres humanos, con el fin de determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos, y demás efectos farmacodinámicos, y de detectar las reacciones adversas, o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su inocuidad y su eficacia. (6)

Para comenzar cada una de estas fases se debe solicitar a las autoridades regulatorias correspondientes presentando los resultados de la fase anterior. (6)

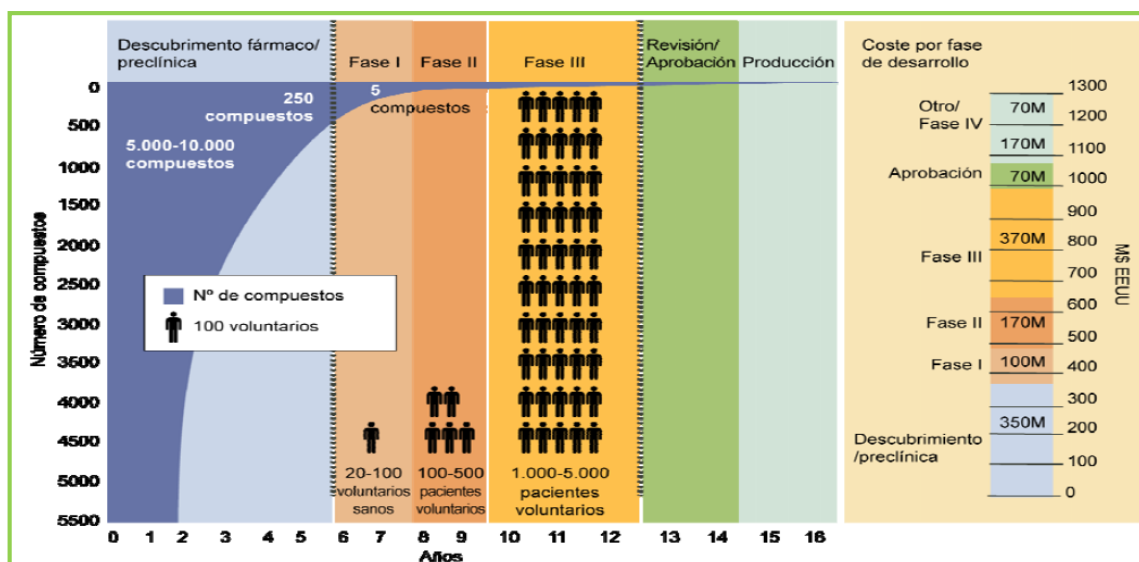


Figura N° 1 Del descubrimiento a la comercialización.

- **Fase I:** constituye el primer paso en la investigación de una sustancia o medicamento nuevo en humanos. son estudios de farmacocinética y farmacodinamia que proporciona información preliminar sobre el efecto y la seguridad del producto en sujetos sanos (menos de 100 voluntarios). el principal objetivo es detectar signos de toxicidad.⁽⁶⁾
Esta fase puede durar aproximadamente entre 6 meses y un año.
- **Fase II:** representa el segundo estadio en la evaluación de una nueva sustancia o medicamento en el ser humano. se realiza en pacientes que padecen la enfermedad o entidad clínica de interés. tiene como objetivo proporcionar información preliminar sobre la eficacia del producto, establecer la relación dosis-respuesta del mismo, conocer las variables empleadas para medir la eficacia y ampliar los datos de seguridad obtenidos en la fase I. por lo general, estos ensayos clínicos serán controlados y con asignación aleatoria de los tratamientos.
Esta fase es más larga que la anterior, suele durar aproximadamente entre 2 y 3 años.⁽⁶⁾
- **Fase III:** los ensayos de esta fase se caracterizan por ser multicéntricos y en numerosos pacientes (cientos o miles) con características heterogéneas, destinados a evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento experimental intentando reproducir las condiciones de uso habituales y considerando las alternativas terapéuticas disponibles en la indicación estudiada. se realiza con una muestra de pacientes más amplia que en la fase anterior y representativa de la población general a la que irá destinado el medicamento. en esta fase además se puede detectar manifestaciones de toxicidad que no se habían sospechado previamente.⁽⁶⁾

La duración de estos ensayos suele ser de entre 3 y 5 años, lo cual permite evaluar efectos de seguridad y toxicidad a largo plazo.⁽⁶⁾

- **Fase IV:** tiene lugar una vez ya ha sido autorizado el fármaco y consiste en realizar un seguimiento del mismo después de su comercialización por eso también se conocen como estudios de farmacovigilancia. básicamente se buscan efectos adversos raros (frecuencia menor a 1/1000) o a muy largo plazo derivados, por ejemplo, de una exposición continuada al fármaco. así mismo, también puede servir para identificar posibles efectos terapéuticos no detectados anteriormente.⁽⁶⁾

El desarrollo de un nuevo medicamento es, por tanto, un proceso largo, complejo y costoso cuyo objeto es demostrar en distintas fases que el nuevo fármaco reúne los requisitos de eficacia y seguridad (relación beneficio-riesgo aceptable), y de calidad exigidos para su comercialización y administración al ser humano.⁽⁶⁾

CAPITULO IV
DISEÑO METOLOGICO

4.0 DISEÑO METODOLOGICO

4.1 Tipo de Estudio

Para cumplir con los objetivos del presente trabajo se desarrollaron los siguientes métodos investigativos bibliográfico, experimental y prospectivo.

- Bibliográfico: previo al inicio y final del trabajo se recopiló información bibliográfica de literatura relacionada, con el fin de obtener todo el fundamento teórico que permita la puesta en acción del presente trabajo, las fuentes bibliográficas se recopilaron de la biblioteca de la Facultad de Química y Farmacia Benjamín Orozco, la biblioteca Central de la Universidad de El Salvador, la biblioteca de la cátedra de Tecnología Farmacéutica así como el uso de la herramienta de búsqueda del internet, en donde la literatura de interés fueron artículos científicos relacionados a la eficacia terapéutica del *Origanum vulgare* L.

- Experimental: Se desarrolló un colutorio acuoso con aceite de *Origanum vulgare* L.(orégano) hasta alcance del cumplimiento de los atributos en el perfil del producto.

- Prospectivo: debido a que se generó información para tener control de las variables disminuyendo así el sesgo de medición y selección respaldando así la fabricación de un colutorio de *Origanum vulgare* L. para estudios clínicos fase I en el tratamiento de la gingivitis.

Investigación bibliográfica

Para la realización del siguiente trabajo se llevó a cabo una revisión bibliográfica en las siguientes bibliotecas:

- “Benjamín Orozco” de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.
- Central de la Universidad de El Salvador.
- Cátedra de Tecnología Farmacéutica.

Además se consultaron las fuentes de internet donde la literatura de interés fueron los artículos científicos relacionados a la efectividad terapéutica del aceite de *Origanum vulgare* L. contenido en sitios web indexados.

4.3 Parte Experimental

4.3.1 Perfil del producto

Como primer paso en el desarrollo de un producto cosmético - farmacéutico, se estableció el perfil del producto, lo cual consiste en asignar atributos medibles, seleccionados en base al uso al que se va a destinar (acción farmacológica), forma farmacéutica, vía de aplicación, etc. El uso al que se destinará el colutorio a desarrollar tendrá finalidad de investigación fase clínica I en búsqueda de una alternativa al tratamiento antigingivitis – antiplaca de acá, la selección del activo aceite de *Origanum vulgare* L., posterior se asignaron características de desempeño que son los atributos medibles mediante los órganos sensoriales y por último se asignaron las características físico – químicas que son los atributos medibles mediante la utilización de herramientas y equipos.

4.3.1.1 Características de desempeño:

Apariencia en donde se incluyen las características organolépticas siguientes:

- Sabor, el conjunto de excipientes a escoger para el colutorio deben de enmascarar posibles sabores irritantes, amargos, etc., que le resten atributos al producto final, relacionado a esto se encuentra la Tolerabilidad del aceite de *Origanum vulgare* L, debe permitir realizar el proceso de enjuague bucal sin presentar irritación, sensación picante o molestias durante y después del proceso de enjuague, deberán utilizarse concentraciones eficaces de aceite de orégano sin que este genere inconvenientes en la aplicación del colutorio, característica que se vuelve crítica dentro de la formulación.
- Transparencia, el colutorio diseñado debe de ser translucido, señal de que los componentes se han solubilizado en el vehículo y que no se han generado incompatibilidades así como también de que las fases no se han separado.
- Color, la selección del color es verde ya que esto familiariza al usuario con el origen del aceite de *Origanum vulgare* L.
- Brillo y partículas extrañas, se debe conseguir un producto agradable a la vista del consumidor que genere confianza de uso.
- Aroma, se espera que el colutorio posea un aroma característico al extracto a utilizar.

4.3.1.2 Características físico - químicas:

Son los criterios que debe de cumplir la forma cosmética a fabricar, fundamentales para su uso adecuado y para incluir en estudios clínicos de fase I.

- pH debe oscilar entre 5.5 y 7.0 por las características propias de los dientes. Se sabe que pH menores de 5.5 favorece la generación de caries dentales.
- Densidad la cual se determinó mediante picnómetro calibrado de forma experimental. Ver anexo N°19

4.3.2 Preformulación

La información recopilada es bibliográfica y experimental; la parte bibliográfica tiene interés para así tener un acercamiento a la fórmula final a desarrollar, en donde los datos investigados son las propiedades fisicoquímicas de los excipientes y activo a utilizar. Del aceite natural de *Origanum vulgare* L. fue necesario obtener experimentalmente las siguientes constantes: pH, densidad, solubilidad del aceite esencial a utilizar, los cuales son datos útiles para el proceso de formulación. Por otra parte fue necesario conocer las características de la forma cosmética a desarrollar, métodos de elaboración, parámetros críticos durante los ensayos o fabricación como también de los controles en proceso durante los ensayos.

Propiedades físicas de interés de la materia prima de acuerdo a la forma cosmética a realizar.

-Apariencia: Se hizo una revisión de las monografías de los excipientes a utilizar, para tener una idea de la descripción que debe de tener cada una de

las materias primas, como son color, estado físico, aroma y así decidir el excipiente más adecuado para su uso.

-Solubilidad: es importante para lograr una solución translúcida, criterio crítico a cumplir para que un colutorio sea adecuado para su uso, se debe consultar las tablas de solubilidad de los excipientes en agua ya que será el vehículo a utilizar mayormente. Un aspecto crítico para lograr una solución translúcida es la incorporación del aceite en agua, para lograrlo se debe utilizar un solubilizante o surfactante, que debe de cumplir con una serie de condiciones entre las cuales se destaca: poseer un HLB alto, que significa proporcionar a la solución un Balance Hidrofílico –Lipofílico estable. Todo esto posible mediante la consulta bibliográfica de los excipientes del colutorio a desarrollar.

-pH: Se tiene una aproximación del pH que generan las materias primas en solución. Es un aspecto crítico para la formulación de un colutorio para estudio de fase clínica I ya que la salud bucal exige condiciones especiales de pH de lo contrario el colutorio formulado puede favorecer la formación de caries dentales.

Propiedades químicas de interés de la materia prima de acuerdo a la forma cosmética a realizar.

-Incompatibilidades: Se hizo una revisión en cada una de las monografías de los excipientes a utilizar, para corroborar que no existan incompatibilidades entre sí.

-Materiales de envase: según las características finales del colutorio se seleccionó el envase adecuado, tomando en cuenta las ventajas y desventajas respecto a la protección que brindan al producto y facilidad de dosificación para el usuario.

4.3.3 Ensayo de las formulaciones

Se elaboraron una serie de fórmulas de colutorio, cuya base será el aceite de *Origanum vulgare* L., se consideraron los rangos donde el aceite es aceptable para el paladar bucal, el resto de excipientes variaron en sus concentraciones dependiendo de las características propias que aportó el aceite de *Origanum vulgare* L. al colutorio, todo esto en función del cumplimiento del perfil del producto. Ver tabla N°2

Concentraciones de uso: La información bibliográfica deberá orientar los porcentajes normales de uso de las materias primas a utilizar, según el preparado farmacéutico que se desee elaborar. Para el desarrollo del colutorio se presenta en la tabla N° 2 los valores aproximados de uso de materias primas, donde el inicio de los ensayos fue denominado F₀₁ y se practicaría ensayos hasta lograr la aproximación a los atributos asignados en el perfil del producto denominado F_n. La combinación adecuada será resultado de la práctica de varios ensayos y permitirá alcanzar la fórmula idónea del colutorio con aceite de *Origanum vulgare* L.

Tabla N° 2 Ejemplo de formulas a ensayar “n” cantidad de veces

Materia prima	Ejemplo	F ₀₁	F _n
Activo	Aceite de <i>Origanum vulgare</i> L.	0.28 – 1.27 mg/mL	0.28 – 1.27 mg/mL
Co-solventes	Propilenglicol	10-25%	10-25%
Preservantes	Metilparabeno	0.1-0.18%	0.1-0.18%
Solubilizantes	Polisorbato 80	1-15%	1-15%
Edulcorantes	Sacarina sódica	0.075-0.6%	0.075-0.6%
Reguladores de pH	-----	Y1 – Yn%	Y1 – Yn%

4.3.3.1 Desarrollo de proceso de fabricación

Se desarrolló un proceso de fabricación general que será útil para la producción a pequeña escala o ensayos, luego se incrementó proporcionalmente la cantidad de colutorio a desarrollar de la formula seleccionada para ver si el método de fabricación y fórmula poseen reproducibilidad. Los procesos diseñados fueron modificados para su optimización, dependiendo de la caracterización y comportamiento real que tuvo la combinación de materias primas a utilizar en la formula seleccionada.

Se presenta un proceso general para los ensayos de fórmulas.

Previo al inicio de cada ensayo se deberá contar con el área de trabajo, material, equipo y todo lo relacionado al proceso de ensayo limpio y sanitizado según corresponda.

-Procedimiento general para ensayos con Beaker

- 1) Calibrar el tanque de trabajo a la capacidad requerida, realizar el proceso con una probeta de capacidad adecuada.
- 2) Tarar el tanque de trabajo. Documentar el peso.
- 3) Pesar cada una de las materias primas líquidas como las sólidas,
- 4) Adicionar en el tanque de trabajo la materia prima iniciando por los solventes, preservantes y excipientes.
- 5) Adicionar cosolventes para mejorar solubilidad del aceite esencial.
- 6) Adicionar el aceite esencial seguido del solubilizante seleccionado para la incorporación del mismo.
- 7) Adicionar correctores organolépticos.

- 8) Realizar control en proceso, determinación de pH, se deberá de ajustar a los valores descritos en el perfil del producto de ser necesario.
- 9) Adicionar el colorante seleccionado para el ensayo.
- 10) Ajustar a volumen, llevándolo a la línea de aforo trazada en la calibración.
- 11) Realizar control de rendimiento
$$\%R = (\text{Peso de la solución} / \Sigma \text{ peso de la materia prima}) \times 100$$
- 12) Realizar pruebas de desempeño y físico químicas al producto en granel obtenido.

- Proceso general de ensayo con cristalería volumétrica (Balón).

- 1) Tarar el tanque de trabajo.
- 2) Pesar cada una de las materias primas.
- 3) Adicionar cosolventes seguido de los preservantes, de ser necesario aplicar calor. Agitar mediante magneto y stir.
- 4) Adicionar solubilizante, cosolventes y reducir temperatura de trabajo.
- 5) Adicionar el aceite esencial, seguido de una fracción de vehículo acuoso.
- 6) Adicionar el resto de excipientes, para terminar el proceso aforando con vehículo acuoso.
- 7) Del granel obtener la densidad del ensayo. $\rho = m/v$
- 8) Realizar las pruebas de desempeño al producto de granel obtenido.

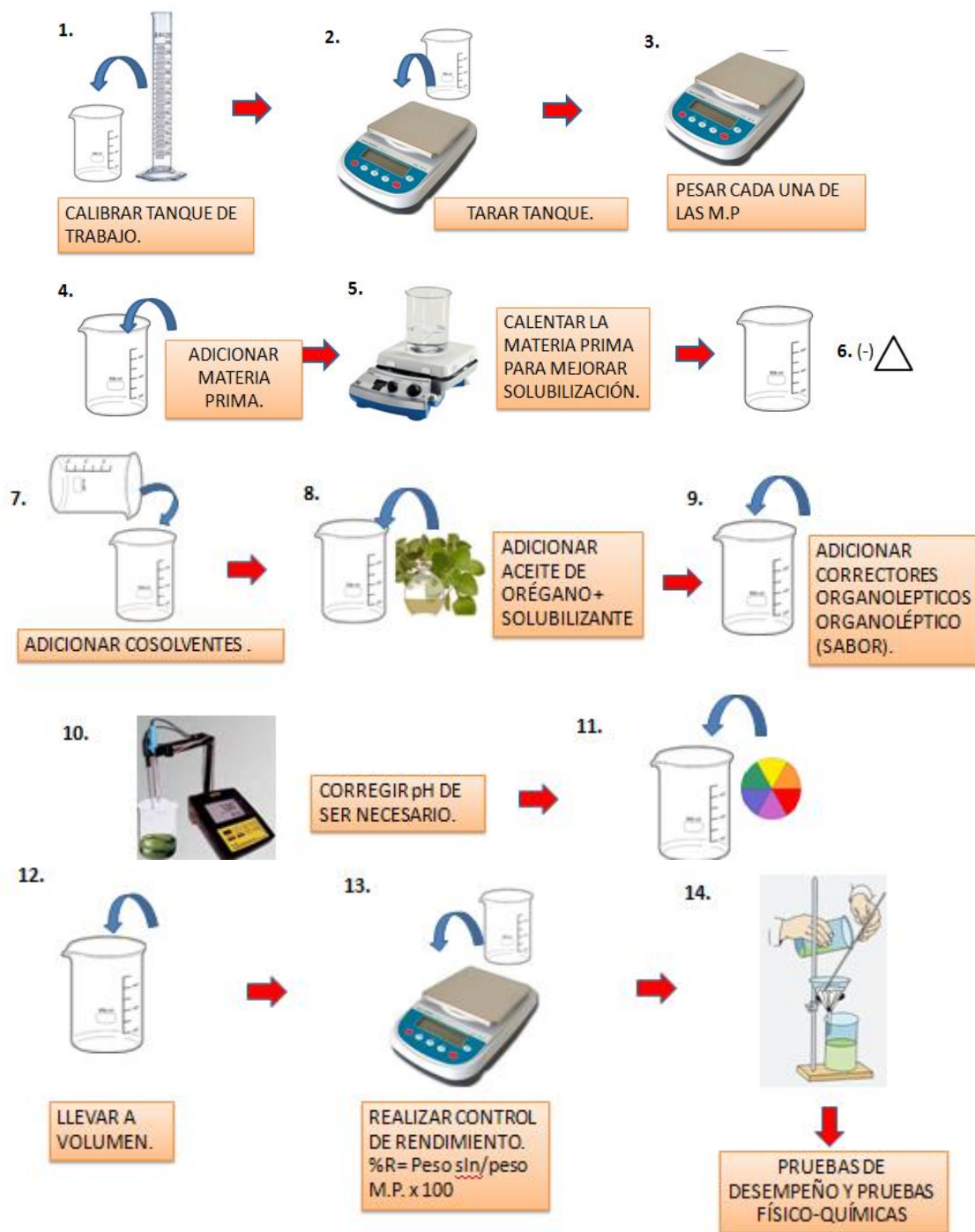


Figura N° 2 Esquema de procedimiento general para elaborar colutorio.⁽¹⁾

4.3.3.2 Pruebas Físico-Químicas al producto en granel⁽¹⁾.

Apariencia.

- **Color:** Fue evaluado relacionándolo al origen del componente activo que es aceite de *Origanum vulgare* L. Ver anexo N°14
- **Sabor:** Punto crítico en la formulación, para su evaluación se tomó en cuenta la tolerabilidad en cuanto a ser irritante, sensación quemante agradable durante y después de su aplicación, generado por la concentración de aceite de *Origanum vulgare* L. en el colutorio, así como el sabor final que genere el conjunto de excipientes. Ver anexo N°15
- **Transparencia:** Punto crítico de selección corresponde a la asociación de un colutorio, de forma tradicional su aceptabilidad es relacionada con la transparencia que genere es decir la cantidad de luz que permite pase través de la solución. Ver anexo N°16

Partículas Extrañas⁽¹⁾

Son todos los cuerpos extraños que pueden encontrarse en el colutorio por lo tanto se buscó obtener la total ausencia de partículas extrañas, incluido dentro del perfil del producto. Ver anexo N°17

pH⁽¹⁾

Es la medida de acidez o alcalinidad de una solución que puede definirse como el logaritmo inverso de la concentración de iones hidrogeno. Para el colutorio a desarrollar se determinará mediante el uso de pHmetro, el valor que se busca debe de oscilar entre 5.5 a 7.0. Ver anexo N°18

Densidad.⁽¹⁾

Constante física importante a determinar para la escalada de la producción, permitió conocer los requerimientos reales de materias primas a utilizar en un lote piloto. Ver anexo N°19

4.3.4 Evaluación de los Ensayos**4.3.4.1 Selección de Fórmula Idónea**

El criterio de selección de la fórmula ideal fue en base al cumplimiento del perfil del producto entendido que debe de cumplir los atributos críticos de calidad asignados, descritos en los controles en proceso para la forma fármaco-cosmética y los controles propios de la formula a desarrollar para los fines de estudio clínicos de fase I.

Para la selección de la fórmula idónea, se debió de cumplir y acercarse lo más posible al perfil del producto, en donde necesariamente se debieron de cumplir los atributos críticos de calidad de la formulación como lo serán aspectos organolépticos, como sabor, tolerabilidad del aceite de orégano y transparencia, que pueden variar con respecto a los resultados que se logren durante el proceso de formulación.

4.3.4.2 Empaque primario

El envase primario fue proporcionado por el grupo de investigación de la Facultad de Odontología de la Universidad de El Salvador, para el caso se dio recomendaciones de opciones de envases, en base al cumplimiento de condiciones necesarias para contener al colutorio ensayado, debe de protegerlo ante la luz pues la presencia de componentes aceitosos se podrían

ver afectados por la acción de la luz solar, debe existir compatibilidad entre los materiales de construcción del envase y los componentes de la formulación del colutorio, debe de protegerlo de daños mecánicos y perdidas por volatilización por lo que debe de tener un cierre reutilizable que se pueden abrir y cerrar varias veces, propiedades que reúne un cierre de rosca que contenga anillo de seguridad para evidenciar alteraciones. Ver anexo N°22

4.3.5 Realización de lotes pilotos

4.3.5.1 Escalamiento

Los responsables de realizar el estudio clínico seleccionaron a fórmula que mejor se adaptó a las necesidades del estudio, se le evaluaron los parámetros operativos en los ensayos a pequeña escala lo que permitió poder realizar una producción de tamaño lote piloto, los parámetros de ambas escalas fueron registrados y comparados, para verificar la reproducibilidad del colutorio.

- Cantidad y tipo de tanques de fabricación disponibles:
- Cantidad y tipo de agitadores con que se cuenta.
- Orden de adición de los componentes.
- Revoluciones por minuto.
- Tiempos de agitación, entre otros.

4.3.5.2 Elaboración de documentación

Una vez obtenida la fórmula seleccionada y habiendo optimizado el Proceso de Fabricación a Nivel de Laboratorio y realizado los Controles en Proceso se elaboraron los siguientes documentos:

- Fórmula Cualitativa-Cuantitativa.
- Lista Maestra de Materias Primas.
- Lista Maestra de Material de Empaque.

CAPITULO V
RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS



5.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Una vez realizado la investigación bibliográfica, teniendo el fundamento teórico se dio inicio al método experimental que conlleva varios procesos, el primero de ellos es la asignación de un perfil del producto o conjuntos de atributos que debía reunir el colutorio, seguido de preformulación, ensayos de las formulas, evaluación de los ensayos y finalizando con la realización de los lotes pilotos. A continuación se muestran los resultados obtenidos en cada uno de los procesos antes mencionados.

5.1 Perfil del producto

Como primera acción para el desarrollo del colutorio con aceite de *Origanum vulgare* L. se estableció el perfil del producto, seleccionados en base al uso que se va a destinar el producto. Para el caso se establece que el colutorio se destinará para una investigación fase clínica I, en la búsqueda de una alternativa al tratamiento antigingivitis – placa bacteriana de acá la selección del activo aceite de *Origanum vulgare* L. activo al que se atribuyen las características farmacológicas posterior se asignaron atributos en base al perfil del producto, fue necesario dividir en características de desempeño y características físico químicas, se detallan, para cada formulación más adelante, (ver tabla N°3) los atributos encontrados para los ensayos desarrollados durante la investigación para cada fórmula.

Tabla N° 3 Atributos que se requieren en el colutorio a base de *Origanum vulgare* L.

Producto			
Colutorio con aceite de <i>Origanum vulgare</i> L.			
Forma fármaco-cosmética: Enjuague bucal		Empaque primario: Frasco de 240 mL transparente o ámbar	Dosis: 10 mL dos veces al día.
Vía de administración: Oral no consumible.		Forma de dosificación: Copa dosificadora	
Perfil del producto			
Características	Atributo	Parámetro	Dato esperado (Límite de aceptación)
Desempeño: Apariencia	Sabor	-No irritante. -No Picante. -Sensación agradable de uso.	Tolerable
	Aroma	Característico	Característico a Orégano.
	Transparencia	---	Traslúcido
	color		
	Partículas Extrañas	---	Ausencia de Partículas Extrañas
	Brillo	---	Brillante
Físico -Químicas	pH	5.5 – 7.0	5.5 – 7.0
	Densidad	A documentar	A documentar

La capacidad del frasco fue seleccionada en base a la duración del tratamiento y la dosis individual que fue asignado por los estudiantes de odontología, en la práctica de su trabajo de graduación, las cuales fueron realizar dos enjuagues con 10 mL servidos en copa dosificadora dos veces al día durante 10 días para los voluntarios sanos que participaron en la prueba de tolerabilidad de la terapia antigingivitis de colutorio de orégano, la cantidad neta a utilizar es de 200 mL sin embargo se ofrece un exceso de 40 mL por los derrames que el usuario pueda generar durante la dosificación.

5.2 Preformulación

Durante el desarrollo del colutorio se tomaron en cuenta diferentes grupos de excipientes, entre los que se mencionan co-solventes, solubilizantes, preservantes, edulcorantes y reguladores de pH. Las propiedades físico-químicas de los diversos excipientes a utilizar se obtuvieron literariamente. Ver tabla N°4

Tabla N° 4 Resumen de las propiedades fisicoquímicas de cada materia prima obtenidas literariamente ^{(4), (13)}.

Materias Primas		Apariencia	Solubilidad	Incompatible	pH en solución
Principio Activo	Aceite de <i>Origanum vulgare</i> L	Líquido amarillo, olor picante, amaderada.	Insoluble en agua. Parcialmente soluble en alcohol.	_____	_____
Co-Solventes	Propilenglicol	Líquido incoloro, viscoso, prácticamente sin olor.	Miscible en agua, alcohol y glicerina. Disuelve algunos aceites esenciales.	Incompatible con agentes oxidantes.	_____
	Glicerina	Líquido incoloro, sin olor, viscoso e higroscópico. Dulce al gusto.	Miscible con agua, alcohol y Propilenglicol	Incompatible con agentes oxidantes.	_____
Edulcorante	Sacarina sódica	Polvo blanco, inodoro o débilmente aromático, Eflorescente, cristalino.	1g-1.5mL de agua 1g-50mL de alcohol 1g-3.5mL de Propilenglicol	No se reportan incompatibilidades	A soluciones del 10% se estima un pH de 6.6
Solvente	Agua Purificada	Líquido transparente, incoloro, inodoro e insípido.	Miscible con alcohol y glicerina, insoluble en aceites y grasas	_____	_____

Tabla N°4 (Continuación)

Materias Primas		Apariencia	Solubilidad	Incompatible	pH en solución
Solubilizantes	Polisorbato 80	Líquido oleoso, transparente de color amarillento, con olor característico suave y sabor ligeramente amargo	Muy soluble en Agua y Alcohol.	Incompatible con fenoles y taninos	pH = 6.0 – 8.0 a 5% w/v solución acuosa
	Laurilsulfato de Sodio	Cristales, escamas o polvo blanco, sabor amargo y un ligero olor a sustancias grasas.	1g. en 10mL de agua, formando una solución opalescente	Reacciona con agente tensioactivo	pH = 7,0 a 9,5 (1% w / v solución acuosa)
Preservantes	Metilparabeno	Polvo fino cristalino blanco o cristales incoloros, inodoros e insípidos.	1g-3mL etanol 95% 1g-60mL de glicerina 1g-5mL de Propilenglicol 1g-30mL de agua a 80°C	Su efecto se ve disminuido en presencia de Tween	_____
	Propilparabeno	Polvo blanco, cristalino, inodoro e insípido	1g 1.1mL etanol 95% 1g- 5.6mL etanol 50% 1g-3.9 de Propilenglicol 1g- 225mL de agua a 80°C	Su efecto se ve disminuido en presencia de Tween	_____
Regulador de pH	Ácido Cítrico	Polvo cristalino blanco, cristales incoloros o gránulos	1g-1mL de agua 1g – 1.5 mL de alcohol 1g-2 mL de glicerina	Con tartrato de potasio, acetatos, carbonatos y bicarbonatos alcalinos	En sln acuosa al 10% es fuertement e acida con pH inferiores a 4
Color	Verde brillante	Polvo o gránulos de color azul oscuro o verde oscuro	Soluble en agua.	Inestable en soluciones alcalinas o acidas	_____

Experimentalmente se obtuvieron las constantes fisicoquímicas como lo son pH, densidad y solubilidad del componente principal a utilizar (aceite *Origanum vulgare* L). Los datos obtenidos tanto de los excipientes y activo orientó a la realización de los ensayos a diferentes concentraciones del activo con variación de excipientes en función del cumplimiento de los atributos asignados al perfil del producto, los ensayos realizados fueron realizados en beaker, una vez seleccionada la fórmula idónea se repitió el ensayo en balón volumétrico para poder determinar las cantidades exactas de vehículo acuoso a utilizar.

Aceite de *Origanum vulgare* L.

Fue necesaria la obtención de datos experimentales del aceite de *Origanum vulgare* L. para poder hacer posible la formulación de un colutorio funcional.

Solubilidad: Para incorporar de mejor manera el aceite esencial de orégano (A.E.O) fue necesario realizar una series de pruebas en las cuales se evaluó la solubilidad a diferentes proporciones de A.E.O y excipiente observando el comportamiento junto con diferentes materias primas utilizadas como solventes o cosolventes en la formulación de colutorios. Ver tabla N°5 – N°8

Inicialmente se evaluó la solubilidad y comportamiento del A.E.O en agua, se dio inicio con proporciones mayores de A.E.O en donde fue claramente insoluble, fue hasta la proporción 1:10 en adelante que hubo un cambio de comportamiento que se reportó como insoluble pero que se dispersa fácilmente. Estos resultados mostraron claramente que se debía de utilizar co-solventes en la formula a desarrollar y/o solubilizantes. Ver anexo N°12

Tabla N° 5 Resultados de Solubilidad del AEO en Agua

Solvente Analizado: Agua a 0.99g A.E.O			
Cantidad real (g) Agua añadida	% AEO	Parámetro de solubilidad según USP	Descripción de incorporación
0.104	90.5%	Insoluble	Insoluble
0.524	65.4%	Insoluble	Insoluble
1.022	49.2%	Insoluble	Insoluble
2.003	33.0%	Insoluble	Insoluble
3.007	24.7%	Insoluble	Insoluble
6.911	12.5%	Insoluble	Insoluble
10.014	9.0%	Insoluble	Insoluble, pero se dispersa con facilidad
20.220	4.6%	Insoluble	Insoluble, pero se dispersa con facilidad
39.966	2.4%	Insoluble	Insoluble, pero se dispersa con facilidad
49.981	1.9%	Insoluble	Insoluble, pero se dispersa con facilidad

Tabla N° 6 Resultado de Solubilidad del AEO en Propilenglicol.

Solvente Analizado: Propilenglicol a 0.100g de A.E.O			
Cantidad real de Propilenglicol (g) añadida	%AEO	Parámetro de solubilidad según USP	Descripción de incorporación
0.111	47.4%	Muy soluble	No se observa separación de fases
0.530	15.9%	Muy soluble	Soluble

Se evaluó el comportamiento de una proporción de A.E.O en el Cosolvente propilenglicol en una proporción 1:1 se observó una solubilidad, para confirmar el comportamiento se incrementó la cantidad de Propilenglicol en una proporción 1:5 reportándose que el A.E.O es soluble. Por mostrar buen comportamiento junto al A.E.O se hizo una alternativa a utilizar en la formulación. Ver anexo N°12

Tabla N° 7 Resultados de Solubilidad del AEO en Etanol al 95%

Solvente Analizado: Etanol 95° a 0.101 g de A.E.O			
Cantidad real de Etanol 95° (g) añadida	%AEO	Parámetro de solubilidad según USP	Descripción de incorporación
0.116	48.8%	Muy Soluble	Formación de una solución amarilla transparente.

Al evaluar la solubilidad del A.E.O en etanol 95° se observó una total solubilidad en las proporciones 1:1 aunque muestra muy buena solubilidad en este solvente, debido al fin de uso del colutorio, no se consideró este excipiente para la formulación, debido a que el colutorio debe cumplir con el atributo crítico de tolerabilidad en pacientes con sensibilidad en encías, y lastimosamente el etanol causa mayor irritación a las encías sensibles. Ver anexo N°12

Tabla N° 8 Resultados de Solubilidad del AEO en Glicerina.

Solvente Analizado: Glicerina a 0.166 g de A.E.O			
Cantidad real de glicerina (g) añadida	%AEO	Parámetro de solubilidad según USP	Descripción de incorporación
0.130	56.1%	Insoluble	Solución opalescente/separación de fases.
0.537	23.6%	Insoluble	Solución opalescente/separación de fases.
1.040	13.8%	Insoluble	Solución opalescente/separación de fases.
2.063	7.4%	Insoluble	Solución opalescente/separación de fases.
3.065	5.1%	Insoluble	Solución opalescente/separación de fases.
7.771	2.1%	Insoluble	Solución opalescente/separación de fases.
10.831	1.5%	Insoluble	Solución opalescente/separación de fases.

Se analizó el comportamiento de una proporción de A.E.O contra diferentes proporciones de glicerina, en cantidades superiores de aceite se observa insolubilidad. Al aumentar las cantidades de glicerina arriba de las proporciones aproximadas de 1:3 tuvo un comportamiento de parcialmente soluble. Ver anexo N°12

Densidad: se obtuvo la densidad del aceite de *Origanum vulgare* L. dato necesario para facilitar la adición del activo a la formula, el dato se obtuvo mediante una pipeta volumétrica de 5.0 mL, previamente fue calibrada con agua destilada. La densidad obtenida del aceite de *Origanum vulgare* L. a utilizar para los ensayos corresponde al valor de 0.927 g/mL.

- Cálculo de densidad del aceite de *Origanum vulgare* L:

Masa contenida en pipeta calibrada: 4.651 gramos

Volumen pipeta calibrada: 5.0172 mL

$$\rho = \frac{m}{V}$$

$$\rho = \frac{4.651 \text{ g}}{5.0172 \text{ mL}}$$

$$\rho = 0.927 \text{ g/mL}$$

Proceso de calibración de pipeta volumétrica de 5.0 mL:

- El estándar utilizado para la calibración de la pipeta volumétrica fue agua purificada cuyo valor conocido de densidad a 25°C es de 0.997 g/mL.
- Se llenó hasta punto de aforo.
- El contenido de la pipeta se descargó en un beaker de 50 mL tarado, el peso obtenido se reportaría para realizar cálculos respectivos.

Peso 1: 5.003 gramos

Peso 2: 5.002 gramos

- Aplicando la fórmula de densidad se obtuvo el volumen real de la pipeta volumétrica.

Cálculos: $\rho_{\text{agua}25^{\circ}\text{C}} = 0.99707 \text{ g/mL}$

$$V = \frac{m}{\rho}$$

V1= 5.0177 mL

V2= 5.0167 mL

- Se obtuvo el promedio que fue el valor tomado como real para la pipeta utilizada.

$V_{\text{promedio}} = 5.0172 \text{ mL}$

pH: obtenido mediante el uso de papel pH, tomado a partir de una muestra específica del aceite de *Origanum vulgare* L a utilizar, el valor obtenido fue de 5.0

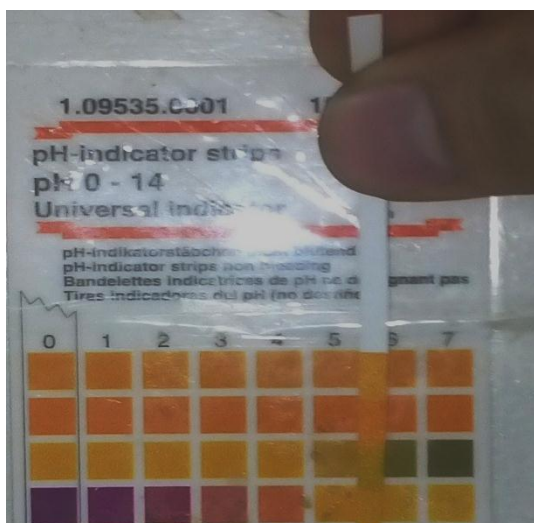


Figura N° 3 pH de aceite de *Origanum vulgare* L. 5 – 6, según escala en el papel indicador pH.

5.3 Ensayo de formulaciones

Una vez obtenido los datos del proceso de preformulación, dieron inicio los ensayos de formulaciones, en total fueron ensayadas 5 formulas, a cada formula se le evaluaron los parámetros de desempeño y físico químicos para calificar cual se aproxima más al perfil del producto.

5.3.1 Formulación de colutorio F01

En el inicio de los ensayos de pre formulaciones el objetivo fue conocer el comportamiento de las materias primas en el proceso de formulación además en este primer ensayo, se observó el cumplimiento de las características de desempeño y características físico químicas, como un punto de partida que dio los lineamientos para las modificaciones a realizar en los ensayos siguientes. La concentración de A.E.O en un primer ensayo fue de 0.1% y las cantidades de excipientes fueron fijas.

Tabla N° 9 FórmulaF01: Colutorio de Aceite *Origanum vulgare* L. al 0.1% (m/v)

Nº	Materia Prima	Peso Real	% m/m	% m/v
1	Aceite de <i>Origanum vulgare</i> L.	0,101 g	0,102	0,101
2	Propilenglicol	12,002 g	12,122	12,002
3	Glicerina	12,002 g	12,122	12,002
4	Sacarina sódica	0,061 g	0,061	0,061
5	Citrato de Sodio	0,075 g	0,075	0,075
6	Polisorbato 80	1,000 g	1,010	1,000
7	Metilparabeno	0,201 g	0,203	0,201
8	Propilparabeno	0,021 g	0,021	0,021
9	Color verde hidrosoluble (sln 0.5%)	0,402 g	0,406	0,402
10	Agua purificada	73,148 g	73,877	73,148
Total		99.012 g	100,000	99,010
Equipo		Beaker		
Volumen final:		100 mL		

La fórmula F01 tenía como objetivo conocer el comportamiento de la combinación de las materias primas seleccionadas, poner a pruebas las concentraciones sugeridas bibliográficamente, este ensayo orientó el ensayo de fórmulas posteriores.

Tabla N° 20 Medición de los atributos asignados en el perfil del producto para la fórmula ensayada F01

Atributo de calidad	Parámetro	Límites	Resultados
Color		Verde	Verde opaco
Transparencia		Traslúcido	No posee (Lechoso)
Partículas extrañas		Ninguna	Ninguna
Olor		Orégano	orégano
	Tolerabilidad del Olor	Escala del 1 – 10*	Agradable: 8
Sabor durante enjuague	Dulzura	Escala del 1 – 10	Dulce 7
	Sensación Picante	Escala del 1 – 10	Leve picante 9
	Sensación Refrescante	Escala del 1 – 10	Refrescante 8
	Tolerabilidad del Sabor	Escala del 1 – 10	Tolerable 8
Sabor después de enjuague	Dulzura	Escala del 1 – 10	Dulce 7
	Sensación Picante	Escala del 1 – 10	Leve picante 9
	Sensación Refrescante	Escala del 1 – 10	Refrescante 7
	Tolerabilidad del Sabor	Escala del 1 – 10	Tolerable 9
pH		5.5 – 7.0	7.0
Densidad [g/cm ³]		Documentar resultado	N/A

Nota: *Escala 1 – 10 en donde 1 es desagradable y 10 es muy agradable.

Entre los alcances y dificultades del ensayo que se mencionan según los atributos de desempeño son: no se logró la transparencia ni el color, en cuanto a lo alcanzado fue la tolerabilidad, pH, libre de sensación picante, sabor y olor agradables.

5.3.2 Formulación de colutorio F02

Tras obtener en un primer ensayo una fórmula con buenas características de desempeño se decidió realizar una segunda formulación basándose en la fórmula F01 con el objetivo de alcanzar el atributo de desempeño transparencia,

cuantificando la cantidad necesaria de solubilizante Polisorbato 80 utilizado, además se realizó un escalado del lote ensayado de 100 mL (F01) a 200 mL (F02) verificando que se mantengan los parámetros de calidad y de proceso del granel. Ver tabla N°11

Tabla N° 11 Formulación F02: Colutorio de Aceite de *Origanum vulgare* L. 0.1%

Nº	Materia Prima	Peso Real	% m/m	% m/v
1	Aceite de <i>Origanum vulgare</i> L.	0,203 g	0,098	0,101
2	Propilenglicol	23,900 g	11,551	11,950
3	Glicerina	24,000 g	11,599	12,00
4	Sacarina sódica	0,120 g	0,058	0,060
5	Citrato de Sodio	0,151 g	0,073	0,075
6	Polisorbato 80	3,489 g	1,686	1,744
7	Metilparabeno	0,400 g	0,193	0,200
8	Propilparabeno	0,040 g	0,019	0,020
9	Color verde hidrosoluble (sln 0.5%)	1,608 g	0,777	0,804
10	Agua purificada	153,000 g	73,945	76,50
Total		206,911 g	100,00	103,460
Equipo		Beaker		
Volumen final		200 mL		

El objetivo del ensayo de la formula F02 fue lograr la total incorporación del AEO para lograrlo se utilizó cantidad suficiente de Polisorbato 80 reportando la cantidad final utilizada para cumplir el atributo crítico transparencia. El ensayo demostró que ante un aumento proporcional de las materias primas que el ensayo es reproducible, tanto en el proceso de fabricación como en el proceso de calificación de las características de desempeño y evaluación de las características físico químicas. Ver tabla N°12

Tabla N° 12 Medición de los atributos asignados en el perfil del producto para la formula ensayada F02.

Atributo de calidad	Parámetro	Límites	Resultados
Color		Verde	Verde
Transparencia		Traslúcido	Traslúcido
Partículas extrañas		Ninguna	Ninguna
Olor		Orégano	orégano
	Tolerabilidad del Olor	Escala del 1 – 10*	Agradable: 8
Sabor durante enjuague	Dulzura	Escala del 1 – 10	Dulce 7
	Sensación Picante	Escala del 1 – 10	Leve picante 9
	Sensación Refrescante	Escala del 1 – 10	Refrescante 8
	Tolerabilidad del Sabor	Escala del 1 – 10	Tolerable 8
Sabor después de enjuague	Dulzura	Escala del 1 – 10	Dulce 7
	Sensación Picante	Escala del 1 – 10	Leve picante 9
	Sensación Refrescante	Escala del 1 – 10	Refrescante 7
	Tolerabilidad del Sabor	Escala del 1 – 10	Tolerable 9
pH		5.5 – 7.0	7.0
Densidad [g/cm ³]		Documentar resultado	N/A

Nota: *Escala 1 – 10 en donde 1 es desagradable y 10 es muy agradable.

Entre los alcances del ensayo que se mencionan según los atributos de desempeño fueron: transparencia, el color, tolerabilidad, pH, libre de sensación picante, sabor y olor agradables

5.3.3 Formulación de colutorio F03

En un primer ensayo se determinó que la concentración de A.E.O al 0.1% es tolerable, se puso a prueba una concentración mayor para asegurar la finalidad terapéutica con relación a su tolerabilidad, la concentración de A.E.O a poner a prueba es de 0.2%. Ver tabla N°13

Tabla N° 13 Formulación F03: colutorio de Aceite de *Origanum vulgare* L. 0.2%

Nº	Materia Prima	Peso Real	% m/m	% m/v
1	Aceite de <i>Origanum vulgare</i> L.	0,203 g	0,199	0,203
2	Propilenglicol	12,000 g	11,802	12,00
3	Glicerina	12,000 g	11,802	12,00
4	Sacarina sódica	0,062 g	0,061	0,062
5	Citrato de Sodio	0,076 g	0,074	0,076
6	Polisorbato 80	1,002 g	0,985	1,002
7	Metilparabeno	0,200 g	0,196	0,20
8	Propilparabeno	0,020 g	0,019	0,02
9	Color verde hidrosoluble (sln 0.5%)	1,013 g	0,996	1,013
10	Agua purificada	75,100 g	73,862	75,1
Total		101.676 g	100,00	101,68
Equipo		Beaker		
Volumen Final		100.0 mL		

La fórmula F03 tenía como objetivo poner a prueba la característica de desempeño tolerabilidad en una concentración del 0.2%, además de evaluar la incorporación del aceite de orégano en la formulación.

Tabla N° 14 Medición de los atributos asignados en el perfil del producto para la formula ensayada F03

Atributo de calidad	Parámetro	Límites	Resultados
Color		Verde	Verde
Transparencia		Traslúcido	No posee
Partículas extrañas		Ninguna	Ninguna
Olor		Orégano	orégano
	Tolerabilidad del Olor	Escala del 1 – 10*	Agradable: 9
Sabor durante enjuague	Dulzura	Escala del 1 – 10	Dulce 7
	Sensación Picante	Escala del 1 – 10	Muy picante 5
	Sensación Refrescante	Escala del 1 – 10	Refrescante 6
	Tolerabilidad del Sabor	Escala del 1 – 10	Tolerable 5
Sabor después de enjuague	Dulzura	Escala del 1 – 10	Dulce 7
	Sensación Picante	Escala del 1 – 10	Picante 7
	Sensación Refrescante	Escala del 1 – 10	Refrescante 7
	Tolerabilidad del Sabor	Escala del 1 – 10	Tolerable 5
pH		5.5 – 7.0	6.8
Densidad [g/cm ³]		Documentar resultado	N/A

Nota: *Escala 1 – 10 en donde 1 es desagradable y 10 es muy agradable.

Entre los alcances del ensayo que se mencionan según los atributos de desempeño fueron: pH y olor. Entre lo no alcanzado esta la transparencia,

tolerabilidad esto por la sensación de picante en la cavidad oral durante los 60 segundos que se debe realizar el enjuague y posterior, ardor en las papilas gustativas y mucosas, predominando el sabor característico del orégano sobre el resto de sabores.

5.3.4 Formulación de colutorio F04

Tomando de referencia la fórmula F02, por las buenas características de desempeño que presentó, se repitió el ensayo teniendo como variante que se realizó en balón volumétrico de 250 mL, con el fin de cuantificar las cantidades reales de materias primas a utilizar para llegar a un volumen en específico, y tener así los valores de masa (peso) de cada materia prima para la cantidad porcentual de masa/volumen. Las cantidades verificadas en los ensayos fueron útiles para la extrapolación de granel en las producciones de lotes pilotos. El objetivo del ensayo F04 fue reproducir la fórmula ensayada F02 en balón volumétrico a fin de determinar la cantidad exacta de componentes para un volumen exacto. Los pesos de cada materia prima se muestran en la tabla.N°15

Tabla N° 15 Formulación F04: colutorio de Aceite de *Origanum vulgare* L. 0.1%

Nº	Materia Prima	Peso Real	% m/m	% m/v
1	Aceite de <i>Origanum vulgare</i> L.	0,260 g	0,100	0,104
2	Propilenglicol	30,000 g	11,610	12,000
3	Glicerina	30,021 g	11,618	12,008
4	Sacarina sódica	0,150 g	0,058	0,060
5	Citrato de Sodio	0,200 g	0,077	0,080
6	Polisorbato 80	4,587 g	1,775	1,834
7	Metilparabeno	0,501 g	0,194	0,200
8	Propilparabeno	0,050 g	0,019	0,020
9	Color verde hidrosoluble (sln) 0.5%	1,000 g	0,387	0,400
10	Agua purificada	191,627 g	74,16	76,650
Total		258.396g	100,00	103,360
Equipo		Balón Volumétrico		
Volumen Final		250.0 mL		

Tabla N° 16 Medición de los atributos asignados en el perfil del producto para la formula ensayada F04

Atributo de calidad	Parámetro	Límites	Resultados
Color		Verde	Verde
Transparencia		Traslúcido	Traslúcido
Partículas extrañas		Ninguna	Ninguna
Olor		Orégano	orégano
	Tolerabilidad del Olor	Escala del 1 – 10	Agradable: 9
Sabor durante enjuague	Dulzura	Escala del 1 – 10	Dulce 8
	Sensación Picante	Escala del 1 – 10	Leve picante 8
	Sensación Refrescante	Escala del 1 – 10	Refrescante 8
	Tolerabilidad del Sabor	Escala del 1 – 10	Tolerable 9
Sabor después de enjuague	Dulzura	Escala del 1 – 10	Dulce 8
	Sensación Picante	Escala del 1 – 10	Leve Picante 8
	Sensación Refrescante	Escala del 1 – 10	Refrescante 7
	Tolerabilidad del Sabor	Escala del 1 – 10	Tolerable 9
pH		5.5 – 7.0	6.73
Densidad [g/cm ³]		Documentar resultado	1.0363 g/mL

Nota: *Escala 1 – 10 en donde 1 es desagradable y 10 es muy agradable.

Al evaluar las características de desempeño se obtuvieron los siguientes datos: hubo reproducibilidad con respecto al ensayo F02 se conservaron las características de sabor, tolerable, transparente, con sensación moderadamente picante después de realizar enjuagues de un minuto de duración.

5.3.5 Formulación de colutorio F05

El ensayo de una fórmula a la concentración de A.E.O al 0.05% se realizó con la finalidad poner a prueba la característica de desempeño tolerabilidad con respecto a la formula F04, para lograr transparencia se utilizaron un medio de la concentración de solubilizante con relación del ensayo utilizando A.E.O 0.1%. Ver tabla N°17

Tabla N° 17 Formulación F05: colutorio de Aceite de *Origanum vulgare* L.
0.05%

Nº	Materia Prima	Peso Real (g)	% m/m	% m/v
1	Aceite de <i>Origanum vulgare</i> L.	0,125	0,048	0,050
2	Propilenglicol	30,006	11,637	12,002
3	Glicerina	30,005	11,637	12,002
4	Sacarina sódica	0,150	0,0582	0,060
5	Citrato de Sodio	0,200	0,0776	0,080
6	Polisorbato 80	2,409	0,9343	0,963
7	Metilparabeno	0,500	0,1939	0,200
8	Propilparabeno	0,050	0,0194	0,020
9	Color verde hidrosoluble (sln0.5%)	1,200	0,4654	0,480
10	Agua purificada	193,200	74,929	77,280
Total		257.845g	100,00	103,140
Equipo		Balón Volumétrico		
Volumen Final		250.0 mL		

Como objetivo al ensayar la fórmula F05 fue realizar un ensayo de un colutorio con aceite de *Origanum vulgare* L. al 0.05% para conocer un parámetro de tolerabilidad de mejor desempeño, el ensayo fue realizado directamente en balón volumétrico a fin de determinar la cantidad exacta de componentes para obtención de un volumen exacto, para lograr la transparencia se intercepto el valor de Polisorbato 80 con respecto a la fórmula ensayada F04 por tratarse de la mitad de la concentración del A.E.O. Para el caso se ensayó para un volumen requerido de 250 mL.

Los parámetros de desempeño alcanzados en la formulación F05 se ven reflejados en la tabla N°18

Tabla N° 18 Medición de los atributos asignados en el perfil del producto para la formula ensayada F05

Atributo de calidad	Parámetro	Límites	Resultados
Color		Verde	Verde
Transparencia		Traslúcido	Traslúcido
Partículas extrañas		Ninguna	Ninguna
Olor		Orégano	orégano
	Tolerabilidad del Olor	Escala del 1 – 10	Agradable: 9
Sabor durante enjuague	Dulzura	Escala del 1 – 10	Dulce 8
	Sensación Picante	Escala del 1 – 10	Leve picante 10
	Sensación Refrescante	Escala del 1 – 10	Refrescante 8
	Tolerabilidad del Sabor	Escala del 1 – 10	Tolerable 9
Sabor después de enjuague	Dulzura	Escala del 1 – 10	Dulce 8
	Sensación Picante	Escala del 1 – 10	Leve Picante 10
	Sensación Refrescante	Escala del 1 – 10	Refrescante 7
	Tolerabilidad del Sabor	Escala del 1 – 10	Tolerable 9
pH		5.5 – 7.0	6.7
Densidad [g/cm ³]		Documentar resultado	1.0239g/mL

Nota: *Escala 1 – 10 en donde 1 es desagradable y 10 es muy agradable.

La realización del ensayo permitió obtener un colutorio de un sabor más agradable durante y después de realizar un enjuague bucal, de muy buena tolerabilidad sin embargo la disminución de la concentración del aceite puede significar que disminuya la acción terapéutica que este puede aportar al colutorio.

Los solicitantes de la formulación decidieron evaluar las dos concentraciones practicadas en los ensayos de Aceite de *Origanum vulgare* L. al 0.01% (F04) y al 0.05% (F05) para ser sometidas a pruebas clínicas fase I. por cumplir los criterios asignados en el perfil del producto.

5.4 Evaluación de los ensayos de formulación

5.4.1 Selección de la fórmula idónea.

El criterio de selección de la fórmula ideal fue sobre la base del cumplimiento de los atributos asignados, para el caso las formulas seleccionadas corresponden al ensayo F04 y F05 que son las que cumplen con los límites establecidos en el perfil del producto. Estas fórmulas presentan las concentraciones de 0.1% y 0.05% respectivamente de aceite de *Origanum vulgare* L. que son concentraciones mínimas inhibitorias capaces de detener el crecimiento de bacterias según estudios científicos ⁽²⁾.

Además estas concentraciones de uso cumplen con el criterio crítico de sabor tolerable para su uso sin dejar sensación desagradable en la cavidad oral, otro aspecto crítico que cumple ambas formulaciones es que son traslúcidas, lo cual es un indicativo que los componentes de la fórmula se han incorporado a la solución. Se logró obtener un color verde que familiarizará al usuario con el origen del colutorio, un aroma característico a orégano que orienta al usuario que el producto es de origen natural, el pH obtenido permite la seguridad de uso al no comprometer la integridad de los dientes al favorecer la posible aparición de caries.

La determinación de la densidad en las fórmulas seleccionadas sirve para los cálculos de extrapolación de fabricación de lotes pilotos. Además este parámetro fisicoquímico se convierte en una especificación (especificación interna de la producción) a cumplir; dato que orienta que la fórmula es reproducible a gran escala.

Se presenta una tabla resumen de los ensayos practicados, para visualizar mejor los cambios que se realizaron en las formulas a medida el estudio avanzó. Los cambios que más se destacan son las concentraciones de uso de A.E.O, Polisorbato 80, agua purificada y cantidad de colorante utilizado. Ver tabla N° 19

5.4.2 Material de Empaque Primario

Por último en esta etapa del proyecto se hizo la selección del material de empaque primario y secundario. El empaque primario fue proporcionado por los estudiantes de la Facultad de odontología seleccionado en base a las recomendaciones efectuadas por el grupo de investigación del Desarrollo del Colutorio de *Origanum vulgare* L., a fin de proteger el producto a la exposición del ambiente y según la forma de dosificación para el usuario. Los envases proporcionados fueron de plástico Poli-EtilenTerftalato (PET) color ámbar con tapa blanca de cierre de rosca con anillo de seguridad de capacidad de 240 mL (ver anexo N°22). La etiqueta que se adhirió al frasco fue diseñada por el grupo de investigación, la cual incluye la información siguiente; instrucciones de uso, advertencias, nombre del producto codificado con las iniciales de Colutorio de Aceite de Orégano (CAO) seguida de la concentración sin unidades porcentuales, contenido neto, datos variables y espacios para la asignación de datos por los estudiantes de la investigación clínica fase I como fecha de entrega, fecha de devolución y código de paciente, (ver anexo N°23).

Tabla N° 19 Resumen de formulaciones ensayadas con sus respectivos objetivos, atributos de calidad (resultados) y conclusiones

Formulación		F01		F02		F03		F04		F05	
Concentración de la solución		0.1%		0.1%		0.2%		0.1%		0.05%	
N°	Materia Prima	%(m/m)	%(m/v)	%(m/m)	%(m/v)	%(m/m)	%(m/v)	%(m/m)	%(m/v)	%(m/m)	%(m/v)
1	Aceite de <i>Origanum vulgare L.</i>	0,102	0,101	0,098	0,101	0,199	0,203	0,100	0,104	0,048	0,05
2	Propilenglicol	12,122	12,002	11,551	11,95	11,802	12,00	11,610	12,00	11,637	12,002
3	Glicerina	12,122	12,002	11,599	12,00	11,802	12,00	11,618	12,008	11,637	12,002
4	Sacarina Sódica	0,061	0,061	0,058	0,060	0,061	0,062	0,058	0,060	0,058	0,060
5	Citrato de Sodio	0,075	0,075	0,073	0,075	0,074	0,076	0,077	0,080	0,077	0,080
6	Polisorbato 80	1,010	1,00	1,686	1,744	0,985	1,002	1,775	1,834	0,934	0,963
7	Metilparabeno	0,203	0,201	0,193	0,200	0,196	0,200	0,194	0,200	0,193	0,200
8	Propilparabeno	0,021	0,021	0,019	0,020	0,019	0,020	0,019	0,020	0,019	0,020
9	Color verde hidrosoluble (sln 0.5 %)	0,406	0,402	0,777	0,804	0,996	1,013	0,387	0,40	0,465	0,480
10	Agua Purificada	73,877	73,148	73,945	76,500	73,862	75,10	74,16	76,650	74,929	77,280
Total		100,00	99,01	100,00	103,46	100,00	101,68	100,00	103,36	100,00	103,14
Atributos de Calidad	Limites	Resultados		Resultados		Resultados		Resultados		Resultados	
Color	Verde	Verde opaco		Verde		Verde claro		Verde Claro		Verde claro	
Olor	Característico	A orégano		A orégano		A orégano		A orégano		A orégano	
Sabor	Tolerable	Dulce con leve sensación picante		Dulce con leve sensación picante		Picante poco tolerable		Tolerable con leve sensación picante		Tolerable	
Transparencia	Transparente	No posee (Lechoso)		Transparente		No posee (opalescente)		Transparente		Transparente	
Partículas Extrañas	Ninguna	Ninguna		Ninguna		Ninguna		Ninguna		Ninguna	
Densidad (g/cm³)	Documentar	N/A		N/A		N/A		1.0363 g/mL		1.0239 g/mL	
pH	5.5 -7.0	7.0		7.0		6.8		6.7		6.7	
Objetivo del Ensayo		Poner a prueba las concentraciones sugeridas bibliográficamente		Alcanzar la transparencia de la solución		Poner a prueba la tolerabilidad a una concentración de 0.2%		Ensayar en balones volumétricos		Mejorar la tolerabilidad.	
Conclusiones del Ensayo		Estableció tendencia de comportamiento de materias primas.		Cumplimientos de atributos.		Poco tolerable		Cuantificar las cantidades reales		colutorio de muy buena tolerabilidad	

Las formulas seleccionadas para emplear en el estudio clínico fase I, corresponden a los ensayos F04 y F05, seleccionadas en base al cumplimiento de los atributos de calidad.

Las formulas ensayadas F01, F02 Y F03 no se practicó la determinación físico química de densidad por no cumplir con los atributos críticos de calidad y desempeño establecidos para el colutorio a formular.

5.5 Lotes Piloto

5.5.1 Escalamiento del proceso de fabricación

El proceso de fabricación general fue adecuado desde la escala ensayo (100 mL, 250 mL) hacia la escala piloto (aproximadamente 30 L) a fin de optimizar la fabricación del colutorio, el equipo a utilizar se describe en la tabla N° 20

Tabla N° 20 Material y equipo utilizado (Ver Anexo N°20 Y N°21)

Escala de ensayo	Escala piloto
Vasos de precipitado de 50mL, 100mL, 250 mL. balón volumétrico	Tanques de acero inoxidable de 11.25 L, 25L, 99L.
Agitador eléctrico (batidora)	Agitador IKA RW 20
Agitador de Vidrio	Agitador de acero inoxidable
Hot plate	-Hot plate
Balanza Semi-analítica, Balanza de Precisión.	Bascula, Balanza de Precisión
Termómetro digital.	Termómetro infrarrojo y termómetro digital.
Picnómetro	Picnómetro.

Como parte de la optimización del proceso de producción se comparan los parámetros operativos de las fórmulas seleccionadas tanto a pequeña escala y escalamiento. Se desea comparar especialmente, uso de equipos, tiempos de agitación, velocidades de agitación y temperaturas de operación en cada etapa del proceso de desarrollo del colutorio. (Ver tabla N°21)

Tabla N° 21 Comparación de escalamiento de método de fabricación a Escala de Ensayo a Escala Piloto

Tipo de ensayo		Escala de ensayo	Escala piloto	Escala de ensayo	Escala piloto
Concentración de la formulación		0.05%	0.05%	0.1%	0.1%
N°	Descripción de la Operación	Dato Real	Dato Real	Dato Real	Dato Real
1	Tarar el tanque de fabricación	Balón volumétrico	Tanque 99L	Balón volumétrico	Tanque 99L
2	Calibrar el tanque de trabajo al volumen a producir.	Balón volumétrico	Extrapolación por peso, densidad.	Balón volumétrico	Extrapolación por peso, densidad.
3	Tanques de premezcla	Beaker 50 mL; 100mL	Tanques de acero inoxidable de 11.25 L, 25L	Beaker 50 mL; 100mL	Tanques de acero inoxidable de 11.25 L, 25L
4	Pesar cada unas de las materias primas a utilizar				
5	Adicionar la siguiente materia prima al tanque de Premezcla: Propilenglicol				
6	Calentar el Propilenglicol contenido en el tanque de premezcla de 11.25L hasta una temperatura de 45±5°C.	34.3°C 300 rpm	40°C 410 rpm	35°C 300rpm	39.9°C 360 rpm
7	Adicionar Propilparabeno y mezclar bajo los siguientes parámetros.	34.3°C 1 minuto con 32 segundos 300 rpm	40°C 434 rpm 5 minutos con 48 segundos.	35°C 300 rpm 1 minuto 21 segundos	39.9°C 435 rpm 1 minuto con 30 segundos.
8	Adicionar Metilparabeno y mezclar bajo los siguientes parámetros.	32.6°C 30 segundos 300 rpm	43.6°C 6 minutos con 5 segundos 566 rpm	46.3°C 2 minutos con 36 segundos 300 rpm	42.2°C 4 minutos con 50 segundos 451 rpm
9	Adicionar Polisorbato 80 y mezclar bajo los siguientes parámetros de operación.	4 minutos 300 rpm	2 minutos con 12 segundos 467 rpm	3 minutos 300 rpm	3 minutos 466 rpm
10	Realizar control en proceso apariencia Dato esperado: Sin lechosa	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
11	Adicionar Glicerina y mezclar bajo los siguientes parámetros de operación.	1 minuto con 30 segundos 340 rpm	3 minutos 42 segundos 822 rpm	1 minuto con 45 segundos 300 rpm	4 minutos 460 rpm

Tabla N°21 (continuación)

Tipo de ensayo		A pequeña escala	A gran escala	A pequeña escala	A gran escala
Concentración de la formulación		0.05%	0.05%	0.1%	0.1%
N°	Descripción de la Operación	Dato Real	Dato Real	Dato Real	Dato Real
12	Adicionar Aceite de <i>Origanum vulgare L</i> y mezclar bajo los siguientes parámetros de operación.	40 segundos 600 rpm	2 minutos 516 rpm	1 minuto 320 rpm	3 minutos 610 rpm
13	Adicionar el granel del contenedor premezcla a tanque de fabricación.		Tanque de 99 Litros		Tanque de 99 Litros
14	Adicionar Agua Purificada al tanque de fabricación y mezclar bajo los siguientes parámetros de operación.	2 minutos con 5 segundos 400 rpm	8 minutos Agitación manual	1 minuto con 29 segundos 380 rpm	10 minutos Agitación manual
15	Realizar control en proceso apariencia Dato esperado: Sin transparente	cumple	cumple	Cumple	cumple
16	Adicionar Sacarina Sódica y mezclar bajo los siguientes parámetros de operación.	1 minuto 400 rpm	4 minutos Agitación manual	1 minuto 380 rpm	3 minutos Agitación manual
17	Adicionar Citrato de Sodio y mezclar bajo los siguientes parámetros de operación.	6 minutos con 30 segundos 500 rpm	4 minutos Agitación manual	2 minutos con 41 segundos 380 rpm	3 minutos Agitación manual
18	Adicionar Solución colorante y mezclar bajo los siguientes parámetros de operación.	N/A	5 minutos con 27 segundos	N/A	3 minutos
19	Realizar control en proceso Rendimiento de fabricación	100%	99.41%	100%	99.91%
20	Hacer pasar por filtro el colutorio de aceite de orégano.	Papel filtro poro grueso	Papel filtro poro grueso	Papel filtro poro grueso	Papel filtro poro grueso

La comparación de procesos a pequeña escala y gran escala demostró que los ensayos poseen reproducibilidad, siendo evaluados con los mismos parámetros de desempeño, en ambas medidas se lograron resultados satisfactorios, según los requerimientos para el ensayo realizado

5.5.2 Documentación

5.5.2.1 Formula Cualitativa:

Fórmula Cualitativa es la que declara el total de los componentes que sustentan las formulas seleccionadas. Se documenta en primer lugar el principio activo seguido de todas las otras sustancias incluidas en la formulación. La composición cuantitativa debe expresarse por unidad de dosificación del producto. El formato para registro de la formula Cualitativa contiene un encabezado con los respectivos logotipos de la Facultad de Química y Farmacia, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, en este encabezado también se encuentra la versión del documento así como la fecha de vigencia de este. También contiene el nombre del documento y una sección donde se coloca el nombre del producto.

Este tiene información concerniente a materias primas utilizadas para la fabricación se presenta una sección en donde se coloca el origen de las materias primas, las cantidades requeridas se presentan en porcentajes m/m (masa sobre masa) y m/v (masa sobre volumen) y en la base se menciona los sectores involucrados con un espacio para las firmas de los responsables del desarrollo del documento. Ver tabla N° 22 y N° 23

Tabla N° 22 Formula Cualitativa-Cuantitativa por unidad de dosis de ensayo F04





		Universidad de El Salvador Facultad de Química y Farmacia Tecnología Farmacéutica		Versión:	Vigente a partir de 
FORMULA CUALI- CUANTITATIVA			Nombre del Producto: 010CAO Nombre Genérico: Colutorio de Orégano 0.1% m/v Nombre de desarrollo: TFA-DES-2013-00		
N°	Materia Prima	Por cada 10mL	Cantidad Porcentual		
			%m/m	%m/v	
1	Aceite de <i>Origanum vulgare</i> L	0,01 g	0.096	0.100	
2	Propilenglicol	1,20 g	11.580	12.00	
3	Glicerina	1,20 g	11.580	12.00	
4	Sacarina sódica	0,006 g	0.058	0.06	
5	Citrato de Sodio	0,008 g	0.077	0.08	
6	Polisorbato 80	0,175 g	1.689	1.75	
7	Metilparabeno	0,02 g	0.193	0.20	
8	Propilparabeno	0,002 g	0.019	0.02	
9	Color verde hidrosoluble (sln 0.5%)	0,05 g	0.386	0.40	
10	Agua purificada	7.66g	74.322	77.02	
Total			100.00	103.63	
Firma: Control de Calidad		Desarrollo	BPM	Producción	

Tabla N° 23 Formula Cualitativa-Cuantitativa por unidad de dosis de ensayo F05

		Universidad de El Salvador Facultad de Química y Farmacia Tecnología Farmacéutica		Versión:	Vigente a partir de 
FORMULA CUALI- CUANTITATIVA			Nombre del Producto: 005CAO Nombre Genérico: Colutorio de Orégano 0.05% m/v Nombre de desarrollo: TFA-DES-2013-00		
N°	Materia Prima	Por cada 10mL	Cantidad Porcentual		
			%m/m	%m/v	
1	Aceite de <i>Origanum vulgare</i> L	0,005 g	0.048	0.05	
2	Propilenglicol	1,20 g	11.593	12.00	
3	Glicerina	1,20 g	11.593	12.00	
4	Sacarina sódica	0,006 g	0.058	0.06	
5	Citrato de Sodio	0,008 g	0.077	0.08	
6	Polisorbato 80	0,087 g	0.845	0.875	
7	Metilparabeno	0,02 g	0.193	0.20	
8	Propilparabeno	0,002 g	0.019	0.02	
9	Color verde hidrosoluble (sln 0.5%)	0,05 g	0.464	0.48	
10	Agua purificada	7.72g	75.109	77.745	
Total			100.00	103.51	
Firma: Control de Calidad		Desarrollo	BPM	Producción	

5.5.2.2 Lista Maestra de Materias Primas.

Contiene el total de las materias primas a utilizar según el tamaño de lote a producir, es decir las cantidades de cada una de las materias primas que se utilizarán en la fabricación de una cantidad determinada de colutorio. El documento contiene un encabezado en donde se registra la versión del documento, vigencia, así como los respectivos logotipos de la Facultad y el de Tecnología Farmacéutica también el nombre del documento, al pie del documento se puede registrar el sector al que pertenece.

Esta además contiene un espacio para identificación de cada materia por nombre común, cantidad a utilizar y composición porcentual. Por último tiene un espacio que corresponde a los departamentos involucrados, firmas y fechas.

Tabla N° 24 Lista maestra de materias primas para Colutorio de Orégano 0.1%, tamaño de Lote 24 litros





 Universidad de El Salvador Facultad de Química y Farmacia Tecnología Farmacéutica		Versión:	Vigente a partir de 
LISTA MAESTRA DE MATERIAS PRIMAS Tamaño de Lote: 24 Litros		Nombre del Producto: 010CAO Nombre Genérico: Colutorio de Orégano 0.1% m/v Nombre de desarrollo: TFA-DES-203-00	
N°	Materia Prima	% m/v	Tamaño de Lote: 24 L
			Cantidad a pesar (g)
1	Aceite de <i>Origanum vulgare</i> L	0.1	24.0
2	Propilenglicol	12.0	2880.0
3	Glicerina	12.0	2880.0
4	Sacarina sódica	0.06	14.40
5	Citrato de Sodio	0.080	19.20
6	Polisorbato 80	1.75	454.3
7	Metilparabeno	0.20	48.0
8	Propilparabeno	0.02	4.8
9	Color verde hidrosoluble (sln 0.5%)	0.40	96.0
10	Agua purificada	77.02	18450.5
Total			24,871.2
Firma: Control de Calidad		Desarrollo	BPM
		Producción	

Tabla N° 25 Lista maestra de materias primas para Colutorio de Orégano 0.05%, tamaño de Lote 24 litros

		Universidad de El Salvador Facultad de Química y Farmacia Tecnología Farmacéutica		Versión:	Vigente a partir de	
LISTA MAESTRA DE MATERIAS PRIMAS Tamaño de Lote: 24 Litros				Producto del Producto: 005CAO Nombre Genérico: Colutorio de Orégano 0.05% m/v Nombre de desarrollo: TFA-DES-203-00		
N°	Materia Prima	%m/v	Tamaño de Lote: 24 L			
			Cantidad a pesar (g)			
1	Aceite de <i>Origanum vulgare</i> L	0.05	12.0			
2	Propilenglicol	12.00	2880.0			
3	Glicerina	12.00	2880.0			
4	Sacarina sódica	0.06	14.4			
5	Citrato de Sodio	0.08	19.2			
6	Polisorbato 80	0.875	210.0			
7	Metilparabeno	0.20	48.0			
8	Propilparabeno	0.02	4.8			
9	Color verde hidrosoluble (sln 0.5%)	0.48	115.2			
10	Agua purificada	77.745	18,658.8			
Total			24,842.4			
Firma Control de Calidad		Desarrollo	BPM	Producción		

5.5.2.3 Protocolo de Fabricación de Lotes Pilotos

En este documento se describe y registra cumplimiento del proceso de fabricación del colutorio a realizar, describe cada una de las etapas involucradas en el proceso de fabricación. En este documento contiene un encabezado que menciona la información referente al lote de producción que se va a fabricar como la edición, sector, código, nombre del granel, número de lote de formula a ensayar, cantidad a fabricar y su equivalencia en unidades,

vigencia, firma y sus respectivos logos, contiene además una sección de pesada de materias primas, sección del proceso de fabricación, observaciones y anexos.

5.5.2.4 Protocolo de Empaque Lotes Pilotos

Describe el proceso de empaque del granel obtenido en el proceso de fabricación, en su empaque primario así como su etiquetado y embalado. Este documento contiene en su encabezado información concerniente a el lote del producto a empacar, como su versión, edición, lista, código, nombre del producto terminado, número de lote, cantidad de unidades, fecha de fabricación, fecha de vencimiento, fecha de vigencia, firma y sus respectivos logos, también contiene una sección que describe las etapas del proceso de empaque del granel, controles a realizar, embalajes y finalmente una sección de observaciones y anexos.

Nota: Los documentos creados no se muestran, debido a que son de uso exclusivo y confidencial del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de La Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.

CAPITULO VI
CONCLUSIONES

6.0 CONCLUSIONES

1. El diseño del perfil del producto permitió establecer los requerimientos de atributos de calidad del colutorio, dentro de los cuales resalta como parámetro de desempeño el Sabor; el cual tiene un requerimiento importante de perfil del producto, ya que durante el enjuague y posterior al enjuague debe presentar características agradables, no irritante, ni picante. Todo ello debido a que el colutorio será utilizado en estudio clínico de tolerabilidad para el tratamiento de la Gingivitis.
2. Durante la etapa de preformulación, se pudo profundizar en las características de solubilidad del aceite de *Origanum vulgare* L, el donde los solventes que manifestaron una mayor capacidad para disolver al aceite, son Etanol y Propilenglicol. Sin embargo se seleccionó solamente al Propilenglicol para los ensayos de las diferentes fórmulas debido a que el Etanol causa irritación en casos de Gingivitis.
3. Durante la realización de los ensayos de formulación de los colutorios a diferentes concentraciones de Aceite de *Origanum vulgare* L, la característica fisicoquímica más difícil de lograr fue la traslucidez, debido a la insolubilidad del aceite en el vehículo acuoso. Por lo tanto se recurrió al uso de cosolvente y solubilizante para poder solubilizar al aceite. En donde, se pudo verificar en la formulaciones que se necesita aproximadamente a una concentración de 0,9%(m/v) de Polisorbato 80 como solubilizante por cada 0.05%(m/v) de Aceite de *Origanum vulgare* L. en presencia de un 12%(m/v) de Propilenglicol como cosolvente en el colutorio.

4. Luego de haber realizado formulaciones de colutorio con diferentes concentraciones de Aceite de *Origanum vulgare* L, los ensayos que presentaron mejor desempeño en cuanto al parámetro crítico de Sabor, fueron los ensayos con concentración de Aceite de *Origanum vulgare* L. al 0.1%(m/v) que corresponde a la fórmula F04 y la concentración al 0.05%(m/v) que corresponde a la fórmula F05. En ambas concentraciones se alcanzó el requerimiento más importante del desempeño del perfil del producto, el cual es el sabor durante el enjuague y posterior al enjuague, en donde ambos colutorios presentaron características de sabor agradable, no irritante, ni picante.
5. El material de empaque primario seleccionado para ambas concentraciones de colutorios fue el idóneo para el tipo de estudio clínico a realizar, pues el material del frasco seleccionado fue PoliEtilen-TerFtalato color ámbar opaco, con capacidad de 250 mL, el cual presenta características idóneas para que los voluntarios del futuro estudio no lo puedan quebrar accidentalmente si fuera de vidrio, además, no se sienten sesgados por el colutorio, ya que no lo pueden ver hasta que lo dosifican para el estudio.
6. La realización de los lotes piloto permitieron verificar la reproducibilidad del proceso de fabricación durante el escalamiento de un ensayo a escala de 100 mL ó 250 mL hasta un tamaño de 24 L. Se pudo constatar para ambas concentraciones de Colutorio de Aceite de Orégano, tanto del 0.1% como del 0.05%, que los parámetros de proceso fueron reproducibles, en donde se puede constatar en los resultados que los parámetros de temperatura, tiempo de agitación, velocidad de agitación en los lotes piloto presentan valores similares a los desarrollados en la realización de los ensayos a pequeña escala.

CAPITULO VII
RECOMENDACIONES

7.0 RECOMENDACIONES

1. Garantizar que el colutorio reúne los requisitos de eficacia, seguridad y calidad exigidos para su comercialización y administración en el ser humano, para lograrlo continuar con las evaluaciones en las fases clínicas I, II, III y finalmente IV.
2. Verificar que los parámetros de operación se mantienen a lo largo de todo el proceso del escalamiento, evaluar la reproducibilidad del proceso de fabricación hasta llegar a un tamaño de lote industrial de las formulas seleccionadas de colutorio de Aceite de *Origanum vulgare* L.
3. Desarrollar y validar analíticamente una metodología que permita establecer el perfil de metabolitos secundarios (analitos) presentes en el Aceite de *Origanum vulgare* L. utilizado en el desarrollo de formulación de los colutorios a fin de evaluar la reproducibilidad de la calidad del aceite utilizado en futuros lotes a elaborar de colutorio.
4. Determinar exacta y reproduciblemente la cantidad de *Origanum vulgare* L. presente en el colutorio para cualquier lote que se realice, ya sea a nivel de ensayo, lote piloto o lote industrial, desarrollando y validando analíticamente una metodología de cuantificación de aceite de *Origanum vulgare* L.
5. Realizar el estudio de estabilidad de seguimiento y/o acelerado para determinar el tiempo de vida útil que garantice la permanencia de los atributos de calidad, seguridad de uso y eficacia del colutorio.

6. Realizar ensayos con aceite esencial de orégano de diferentes especies, evaluando las mismas características de desempeño que se utilizó con Aceite de *Origanum vulgare* L.
7. No usar etanol o solventes, que causen mayor irritación a las encías sensibles en casos de gingivitis.

BIBLIOGRAFIA

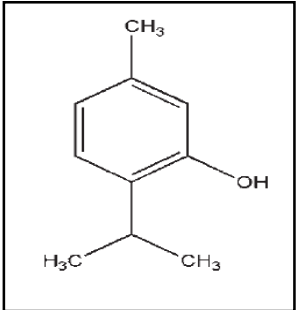
1. Alfaro J. López L. Actualización de los procedimientos generales de operación estándar (POE's) para las formas cosméticas fabricadas por prácticas de laboratorio en la Cátedra de Tecnología Farmacéutica II de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador. San Salvador, El Salvador; 2012.
2. Arcila C. El orégano: propiedades, composición y actividad biológica de sus componentes. [Citado 14 agosto 2015] Disponible en: http://www.alenrevista.org/ediciones/2004-1/oregano_propiedades_composicion_actividad_biologica.asp
3. Billany M. Fabricación de las soluciones. En Aulton M., Director. Farmacia la ciencia del diseño de las Formas Farmacéuticas. 2ªed. Madrid. Elsevier; 2004 pág. 321
4. Castaño M. Ruiz L. Vidal J. Monografías Farmacéuticas. Alicante: Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Provincia de Alicante.
5. CharletEgret. Cosmética para farmacéuticos. editorial ACRIBIA, S.A ZARAGOZA (España).
6. Escribano M. Martin L. Gracia C. Guía de desarrollo pre clínicos [Citado 28 septiembre 2015] Disponible en: http://www.uspceu.com/_docs/investigacion/documentaciondescargas/documentos-interea/criterios-evaluacion-directrices/8_3_D_6_OTRI%20GU%C3%8DA%20DE%20DESARROLLO%20PRECL%C3%8DNICOS.pdf.

7. Gamara C. Estudio de la mucosa oral en pacientes que emplean colutorios. tesis doctoral, Universidad de Valencia. Facultad de medicina y odontología. pdf [citado 14 Julio] disponible en: <http://roderic.u.es/biststream/handle/10550/27893/TESIS%20DOCTORALpdf?sequence=1>
8. Gisella M. I. (2012). Efecto antibacteriano y antifúngico del aceite esencial de menta, orégano y hierba luisa. tesis de cirujano dentista, Universidad Norbert Wiener de lima –Perú. facultad de ciencias de la salud.pdf [citado 3 abril de 2015] disponible en : <http://www.cop.org.pe/bib/tesis/GISELLA%20GIOVANNA%20MARAVI%20INGA.pdf>
9. International Conference of Harmonization. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of pharmaceuticals for Human Use. Pharmaceutical Development Q8 (R2) 2009.pdf
10. International conference of Harmonization. Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients Q7, 2001, pdf.
11. Las plantas aromáticas, Orégano, Revista de la natura y ambiente [citado 3 abril 2015] Disponible en: http://www.elicriso.it/es/plantas_aromaticas/orégano/
12. Nairn J. G. Soluciones, emulsiones, suspensiones y extractos. Remington farmacia dirigido por Alfonso R. Genaro. 20^a ed. Buenos Aires; Medicapanamericana, 2003. Tomo 1. Pag. 838, 839, 846,847
13. Preformulación de medicamento. [citado 9 julio 2015] Disponible en: <http://ocw.ub.edu/farmacia/tecnologia-farmaceutica-i/fitxers/temes/T.04-Preformulacio%20de%20medicaments.pdf>

- 14.**Rowe R.C. Sheskey P.J. Quinn M.E. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6a ed. London: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association; 2009.
- 15.**Ryman D. Enciclopedia de las plantas aromáticas y de sus aceites esenciales. [citado 9 julio 2015] Disponible en: <https://books.google.com.sv/books?isbn=8472453030>.
- 16.**Soledad B. E., La validación en la industria; Desarrollo de pre formulación [citado 23 mayo 2015]Disponible en:https://books.google.com.sv/books?id=AR5_AgAAQBAJ&pg=PA63&dq=desarrollo+de+preformulación&hl=es&sa=X&ei=Qt1gVdyMK5XLsAS59YCIBg&ved=0CDMQ6AEwBA#v=onepage&q&f=false
- 17.**The United States Pharmacopeial Convention. Farmacopea de los Estados Unidos de América USP30. Formulario Nacional NF 25. 12601 TwinbrookParkway, Rockville, MD 20852, Estados Unidos de América, 2007 (30^a ed.); Vol.1 pag.360

ANEXOS

ANEXO N°1
MONOGRAFIA DEL TIMOL⁽⁴⁾

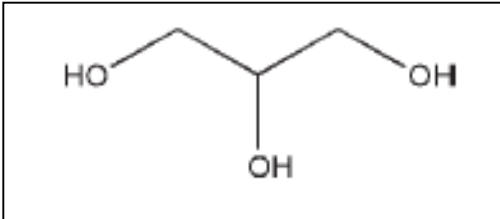
TIMOL	
- Formula Empírica: C ₁₀ H ₁₄ O	
Figura N° 4 Estructura Química del Timol	
Sinónimos	THYMOLUM, ACIDO TIMICO, ALCANFOR DE TOMILLO, ALCOHOL TIMOLICO, 3-p-CIMENOL, FENOL TIMOLICO, 3-HIDROXI-p-CIMENO, ISOPROPILMETACRESOL, PARA-METIL-ISOPROPILFENOL, m-TIMOL. ⁽⁴⁾
Descripción	se presenta como un polvo cristalino blanco o cristales incoloros, con olor y sabor característico, aromático y picante. ⁽⁴⁾
Solubilidad	Soluble en 1.00p. De agua, 1p. de alcohol, 1p de cloroformo, 1.5p de éter, 200p de glicerina y 2p de aceite de oliva; soluble en acido acético glacial, aceites fijos y volátiles, grasas y soluciones diluidas de hidróxido alcalinos. ⁽⁴⁾
Peso molecular	150.2
Punto de fusión	48-52 °C
Punto de ebullición	Aproximadamente 233°C
Incompatibilidades	Incompatible con iodo, álcalis y agentes oxidantes. Se licua en presencia de alcanfor, hidrato de cloral, mentol, fenol y otras sustancias. ⁽⁴⁾
Uso terapéutico	Se trata de un desinfectante fenolico con actividad antibacteriana y antifúngica, más potente que el fenol, pero de uso limitado debido a su baja solubilidad en agua, a la pérdida de actividad en presencia de proteínas y a producir irritaciones. se emplea a menudo como antiséptico en colutorio y gargarismo, como es el caso del glicerito de timol compuesto, el cual se diluye con tres partes de agua caliente antes de su uso; también se utiliza por vía tópica por su acción antiséptica, antimicótica y anti pruriginosa, eficaz en el tratamiento de úlceras y heridas infectadas, y en dermatomycosis, aplicándose en forma de soluciones y polvos a una concentración del 0.1-0.5% y pomadas al 1% se suele asociar a astringentes, absorbentes y otros antisépticos. ⁽⁴⁾
Efectos secundarios	Aunque es menos toxico que el fenol, cuando se ingiere puede producir irritación de la mucosa gástrica. Las grasas y el alcohol incrementan su absorción, agravando su toxicidad. puede ocasionar erupciones cutáneas ⁽⁴⁾

ANEXO N°2
MONOGRAFIA DEL AGUA. ⁽¹⁴⁾

AGUA	
Formula Empírica: H₂O	
	
Figura N° 5 Estructura Química del Agua	
Sinónimo	Agua purificada, oxido de hidrogeno
Descripción	El agua usada en la industria farmacéutica y disciplinas relacionadas se clasifica como agua potable, agua purificada, agua estéril purificada, agua para inyección, agua estéril para inyección, agua bacteriostática para inyección, agua estéril para irrigación, o agua estéril para inhalación. El agua es un líquido transparente, incoloro, inodoro e insípido. ⁽¹³⁾
Solubilidad	Miscible con la mayoría de disolventes polares.
Peso molecular	18.02
Punto de fusión	0°C
Punto de ebullición	100°C
Incompatibilidades	En formulaciones farmacéuticas, el agua puede reaccionar con las drogas y otros excipientes que son susceptibles a la hidrólisis. También puede reaccionar violentamente con metales alcalinos rápidamente con sus óxidos, tales como óxido de calcio y óxido de magnesio.
Aplicación en la formulación farmacéutica	El agua se utiliza ampliamente como materia prima, ingrediente y disolvente en el transformación, formulación y fabricación de productos farmacéuticos, ingredientes farmacéuticos activos y productos intermedios, y reactivos analíticos. ⁽¹³⁾
Función en la formula	Solvente, vehículo

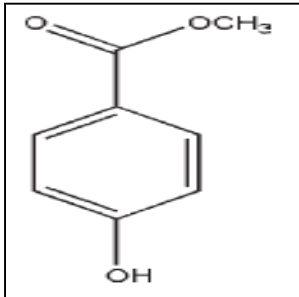
ANEXO N° 3

MONOGRAFIA DE LA GLICERINA.⁽¹⁴⁾

GLICERINA	
-Formula Empírica: C ₃ H ₈ O ₃	
	
Figura N° 6 Estructura Química de la Glicerina	
Sinónimos	GLICEROL, GLYCEROLUM, ACEITE DULCE DE LAS GRASAS, ALCOHOL GLICERICO, TRIHIDRATO DE GLICEROL, TRIHIDROXIPROPANO.
Descripción	Se presenta como un líquido transparente, incoloro, inodoro, viscoso, higroscópico y con sabor dulce, aproximadamente 0,6 veces más dulce que la sacarosa. ⁽¹³⁾
Solubilidad	Miscible con agua, alcohol y Propilenglicol
Peso molecular	92.1
Punto de fusión	17.6°C
Punto de ebullición	290°C
Incompatibilidades	Incompatible con agentes oxidantes
Aplicación en la formulación farmacéutica	La glicerina se utiliza en una amplia variedad de formulaciones farmacéuticas incluyendo oral y tópica. En las formulaciones farmacéuticas tópicos y cosméticos, la glicerina es utilizada principalmente por ser humectante y emoliente. En las soluciones orales, se usa como un disolvente, edulcorante agente conservante, antimicrobiano y el agente que aumenta la viscosidad. ⁽¹³⁾
Función en la fórmula	Co-disolvente, levemente edulcorante
Efectos secundario	Sus reacciones adversas se deben principalmente a su acción deshidratante.

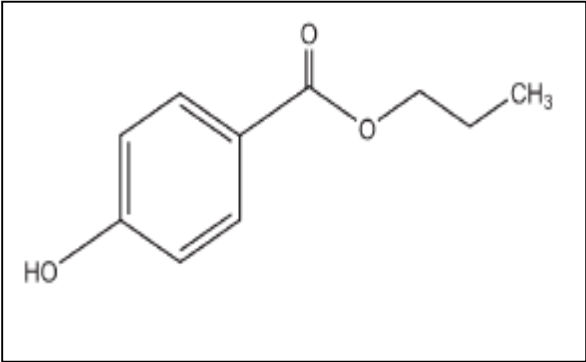
ANEXO N° 4

MONOGRAFIA DEL METILPARABENO. (4), (14)

METILPARABENO	
<p>- Formula Empirica: C₈H₈O₃</p> <div style="text-align: center;">  </div>	
<p>Figura N° 7 Estructura Química de Metilparabeno.</p>	
Sinónimos	METHYLIS PARAHYDROXYBENZOAS, ESTER METILICO DEL ACIDO 4- HIDROXYBENZOICO, METILO PARAHIDROXIBENZOATO, METAGIN, METILHIDROXIBENZOATO, NIPAGIN, OXIBENZOATO DE METILO.
Descripción	Se presenta como un polvo fino cristalino blanco o cristales incoloros, inodoros o casi inodoros e insípidos, produciendo sensación de quemazón en boca y lengua, seguida de adormecimiento. (4)
Solubilidad	1g-en 3mL etanol al 95%, 1g-en 60mL de glicerina y 1g-en 5mL de Propilenglicol
Peso molecular	152.15
Punto de fusión	125-128°C
Densidad	1.352g/cm ³
Incompatibilidades	Su efecto se ve disminuido en presencia de Tween
Aplicación en la formulación farmacéutica	Metilparabeno se usa ampliamente como un conservante antimicrobiano en cosméticos y formulaciones farmacéuticas. Los parabenos son eficaces en un amplio intervalo de pH y tienen un amplio espectro de actividad antimicrobiana, aunque la mayoría son eficaces contra levaduras y mohos. Aumenta la actividad antimicrobiana. (13)
Función en la formula	Preservante de microorganismos

ANEXO N° 5

MONOGRAFIA DEL PROPILPARABENO

PROPILPARABENO	
-Formula Empírica: $C_{10}H_{12}O_3$	
	
Figura N° 8 Estructura Química del Propilparabeno.	
Sinónimo	ÉSTER PROPÍLICO DEL ÁCIDO 4-HIDROXIBENZOICO, NIPASOL, PROPAGIN, PROPIL P-HIDROXIBENZOATO
Descripción	se presenta como un polvo blanco, cristalino, inodoro e insípido. ⁽¹³⁾
Solubilidad	1g en 1.1mL de etanol al 95%, 1g-en 5.6mL de etanol al 50%, 1g-en 3.9mL de Propilenglicol y 1g- en 225mL de agua a 80°C
Peso molecular	180.20
Punto de ebullición	295°C
incompatibilidades	Su efecto se ve disminuido en presencia de Tween.
Aplicación en la formulación farmacéutica	Propilparabeno se usa ampliamente como un conservante antimicrobiano en cosméticos, productos alimenticios, y formulaciones farmacéuticas; Se puede utilizar solo, en combinación con otros ésteres de parabeno, o con otros agentes antimicrobianos. Es uno de los más frecuentemente conservantes utilizados en los cosméticos. Los parabenos son eficaces en un amplio intervalo de pH y tienen un amplio espectro de actividad antimicrobiana, aunque la mayoría son eficaz contra levaduras y mohos. ⁽¹³⁾
Función en la formula	Preservante de microorganismos

ANEXO N°6

MONOGRAFIA DEL PROPILENGLICOL.⁽⁴⁾

PROPILENGLICOL

- **Formula Empírica:** C₃H₈O₂

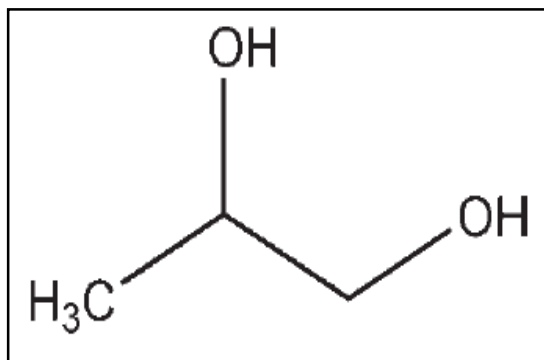
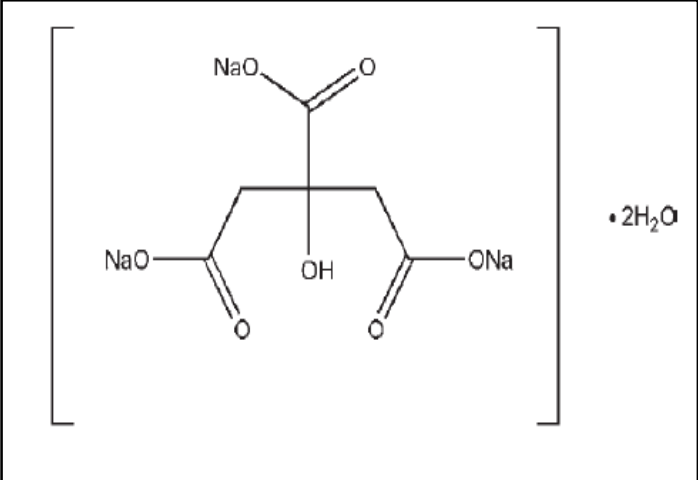


Figura N° 9 Estructura Química del Propilenglicol.

Sinónimos	PROPYLENGLYCOLUM, 1.2 DIHIDROXIPROPANO, 2-HIDROXIPROPANOL, METILETILENGLICOL, METILGLICOL, PROPILENOGLICOL.
Descripción	Se presenta como un líquido viscoso transparente, incoloro, higroscópico, prácticamente inodoro y con sabor dulce ligeramente acre, que recuerda a la glicerina. ⁽⁴⁾
Solubilidad	Miscible en agua, alcohol y glicerina. Disuelve algunos aceites esenciales.
Peso molecular	76.1
Densidad	1.038g/cm ³ a 20°C
Punto de fusión	-59°C
Punto de ebullición	184-189°C
Incompatibilidades	Incompatible con agentes oxidantes como el permanganato potásico.
Aplicación en la formulación farmacéutica	se utiliza ampliamente en la industria farmacéutica como solvente, conservador, humectante y antiséptico. ⁽⁴⁾
Función en la formula	Co-disolvente, Humectante

ANEXO N° 7

MONOGRAFIA DEL CITRATO DE SODIO. (4), (14)

CITRATO DE SODIO	
-Formula Empirica: $C_5H_6Na_3O_7 \cdot 2H_2O$	
	
Figura N° 10 Estructura Química del Citrato de Sodio	
Sinónimos	SODIO CITRATO, CITRATO TRISODICO, CITRATO SODICO NEUTRO, CITRATO SODICO TRIBASICO.
Descripción	Se presenta como un polvo cristalino o cristales granulares blancos, inodoros y con ligero sabor fresco salino. algo deliquescente en ambientes húmedos y eflorescentes al aire cálido seco.(4)
Solubilidad	1g-en 10mL de agua, 1g-en 0.6mL de agua caliente .y prácticamente insoluble en alcohol.
Peso molecular	294.10
Punto de fusión	se convierte en la forma anhidra a 150°C
Incompatibilidades	incompatible con ácidos, sales acidas y alcalinotérreas, calcio, agua de cal y sales de alcaloides
Aplicación en la formulación farmacéutica	es ampliamente utilizado en formulaciones farmacéuticas; Se utiliza en los productos alimenticios, principalmente para ajustar el pH de soluciones.(13)
Función en la formula	Regulador de pH, Agente saborizante
pH en solución	pH= 7.0-9.0 (5% w/v solución acuosa)

ANEXO N°8

MONOGRAFIA DE LA SACARINA SODICA. (4), (14)

SACARINA SODICA

-Formula empirica: $C_7H_4NNaO_3S \cdot 2H_2O$

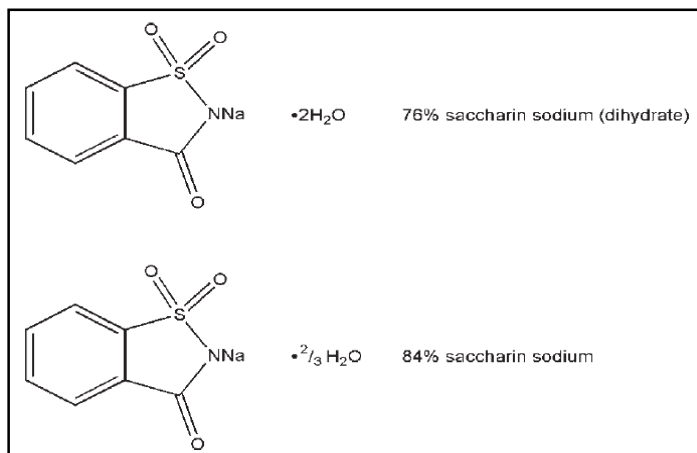
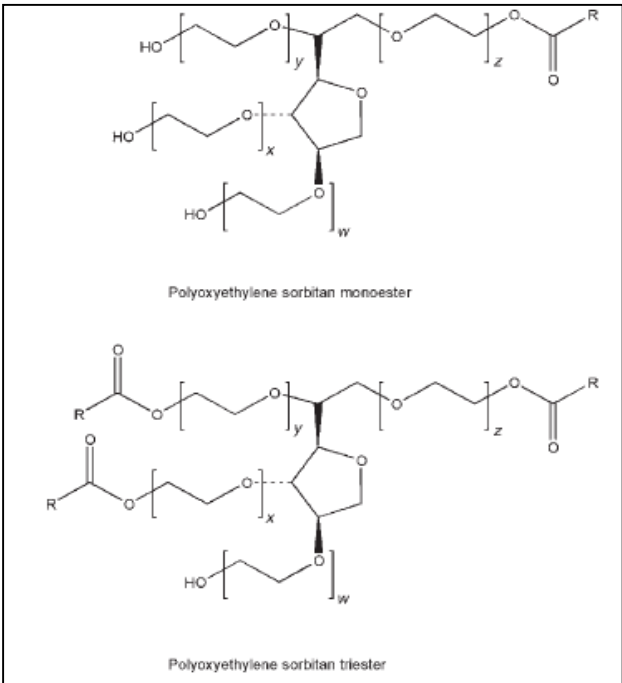


Figura N° 11 Estructura Química de la Sacarina Sódica

Sinónimos	SACCHARINUM NATRICUM, o-BENZOSULFIMIDA SODICA, GLUSIDA SOLUBLE, SACARINA SOLUBLE, SUCROSA.
Descripción	Se presenta como un polvo cristalino blanco o cristales incoloros, eflorescentes al aire seco, inodoro o con un olor débil aromático e intenso sabor dulce al principio y metálico después.(4)
Solubilidad	1g-en 1.5mL de agua, 1gen -50mL de alcohol y 1g-en 3.5mL de Propilenglicol
Peso molecular	205.2
Punto de fusión	Se descompone al calentar
Incompatibilidades	No se reportan incompatibilidades
Aplicación en la formulación farmacéutica	Se trata de un agente edulcorante intenso, aproximadamente unas 300 veces más dulce que la sacarosa se emplea en bebidas, productos alimentarios y preparaciones farmacéuticas.(4)
Función en la formula	Edulcorante
pH en solución	A soluciones del 10% se estima un pH de 6.6

ANEXO N° 9

MONOGRAFIA DEL POLISORBATO 80. (4), (13)

POLISORBATO 80	
-Formula empírica: C ₆₄ H ₁₂₄ O ₂₆	
 <p style="text-align: center;">Polyoxyethylene sorbitan monoester</p> <p style="text-align: center;">Polyoxyethylene sorbitan triester</p>	
Figura N° 12 Estructura Química del Polisorbato 80	
Sinónimos	ESTERES DEL SORBITAN, POLYSORBATUM 80, TWEEN 80, MONOOLEATO DE SORBITANO, OLETITAN 20.
Descripción	se presenta como un líquido oleoso, transparente, de color amarillento o amarillo pardusco, con olor característico suave y sabor ardiente y ligeramente amargo.(4)
Solubilidad	Muy soluble en Agua y Alcohol.
Peso molecular	1310
HLB	15
Incompatibilidades	Incompatible con fenoles y taninos
Aplicación en la formulación farmacéutica	Es un agente emulgente de tipo surfactante no iónico que originan emulsiones de fase externa acuosa, estables y de textura fina, poco afectables por altas concentraciones de electrolitos o por cambio de pH. se usan como solubilizantes de una gran variedad de sustancias.(4)
Función en la formula	Solubilizante.
pH en solución	pH =6.0 – 8.0 a 5% w/v solución acuosa

ANEXO N° 10

MONOGRAFIA DEL LAURIL SULFATO DE SODIO.⁽¹³⁾

LAURIL SULFATO DE SODIO

-Formula empírica: $C_{12}H_{25}NaO_4S$

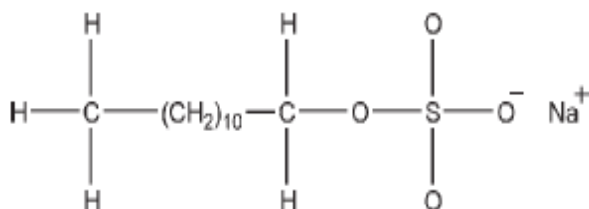
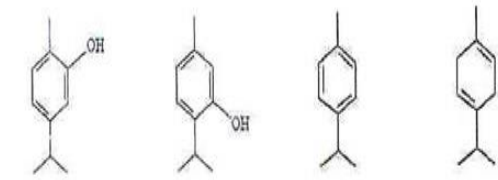


Figura N° 13 Estructura Química del Lauril sulfato de sodio

Sinónimos	NATRRIL LAURILSULFAS, MONODODECILSULFATO SODICO, DODECILSULFATO SODICO, MONOLAURILSULFATO SODICO, SAL SODICA DEL ESTER MONODODECILICO DEL ACIDO SULFURICO.
Descripción	Cristales, escamas o polvo de color blanco o amarillo tenue, sabor amargo y un ligero olor a sustancias grasas.
Solubilidad	1g.en 10mL de agua, formando una solución opalescente
Peso molecular	288.4
HLB	≈40
Incompatibilidades	Reacciona con agente tensioactivo catiónicos con pérdida de actividad
Aplicación en la formulación farmacéutica	Es un tensioactivo aniónico ocupada en una amplia gama de formulaciones farmacéuticas y cosméticos. Actuando como agente detergente en medios tanto alcalino como ácido.
Función en la fórmula	Solubilizante
pH en solución	pH = 7,0 a 9,5 (1% w / v solución acuosa)

ANEXO N° 11

MOMOGRAFIA DEL OREGANO

ACEITE ESENCIAL DE ORÉGANO	
 <p style="text-align: center;"> Carvacrol Timol p-cimeno γ-terpineno </p>	
Nombre científico	<i>Origanum vulgare</i> L.
Nombre común	Orégano, mejorana silvestre
Familia	Lamiaceae
Origen	Oriente medio
Descripción	Se destilan las cabezuelas florales para obtener el aceite esencial que varía del amarillo oscuro al marrón claro, que se caracteriza por el olor intensamente a fenol.
Componentes principales	El aceite tiene 34 compuestos activos de los cuales contiene un 80-98% de fenoles terpenoides como el carvacrol y timol que son los responsables del gran poder antimicrobiano de la planta.
Usos medicinales	Se usa la infusión de la planta o el aceite, interna o externamente como antidiarreico, antiespasmódico, carminativo, expectorante, emenagogo y antiséptico etc. Motivos que lo han convertido en un producto de exportación; para ser usado en la elaboración de cosméticos y fármacos.

ANEXO N°12
PRUEBAS DE SOLUBILIDAD (Agua, Propilenglicol, Etanol y Glicerina)
AL ACEUTE DE OREGANO



Figura N° 14 Prueba de solubilidad de aceite de orégano en agua.

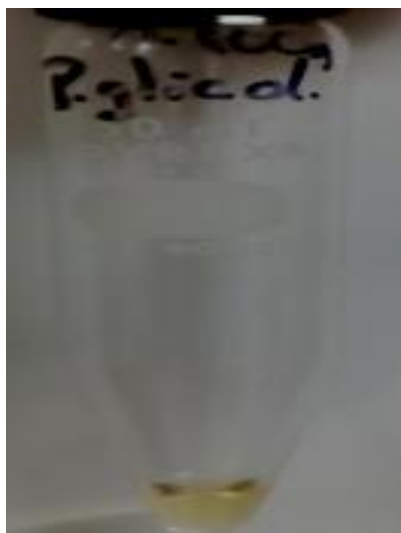


Figura N° 15 Prueba de solubilidad de aceite de orégano en Propilenglicol.

ANEXO N°12
(Continuación)

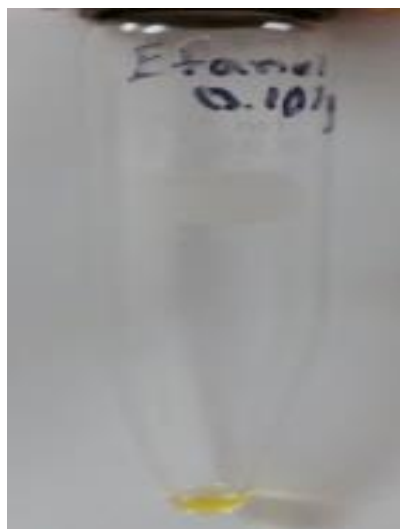


Figura N° 16 Prueba de solubilidad de aceite de orégano en etanol.

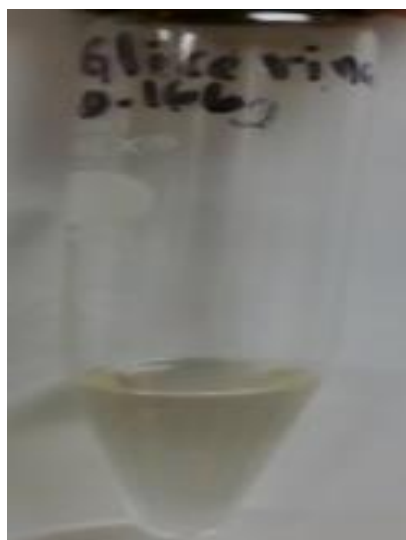


Figura N° 17 Prueba de solubilidad de aceite de orégano en glicerina.

ANEXO N° 13

FORMATO DE HOJA DE DESARROLLO DE LÍQUIDOS

Nombre del Desarrollo							
Nombre Producto:		Colutorio de Orégano					
Número de Fórmula:				Fecha		AA/MM/DD	
Ensayo Realizado por:							
Responsable del Proyecto:							
Cantidad a Ensayar:							
Formulación							
Materia Prima	Código MP	Fabricante / Proveedor (Lote)	Densidad MP (g/cm ³)	Cantidad a Pesar (g)	Peso Real (g)	% (m/m)	% (m/v)
<i>Aceite de <i>Origanum vulgare</i></i>	---						
Atributos de Calidad	Límite(s)				Resultado		
Color	Verde Claro						
Olor	Característico a orégano						
Transparencia	Transparente						
Partículas Extrañas	Ninguna						
Densidad (g/cm ³)	Documentar						
pH	6,5 - 7,5						
Fabricación / Empaque							
Equipo a Utilizar, Operaciones, Variables de Operación, Parámetros de Equipo(s), Punto(s) Crítico(s) y Observaciones							
Objetivos del ensayo:							

ANEXO N°14

PROCEDIMIENTO DE CONTROL EN PROCESO DEL COLOR ⁽¹⁾

Material y Equipo

Tubos de comparación

Fuente de luz blanca

Procedimiento de Operación

- Llenar el tubo de comparación con el líquido a examinar y otro con una solución estándar
- Colocar ambos tubos sobre la fuente de luz blanca
- Observar los tubos desde arriba en posición vertical sobre la fuente de luz.
- Repetir la prueba para mayor precisión.
- No deben verse áreas oscuras ni distorsión de la luz transmitida en el fondo del tubo. El color de la muestra debe ser igual al del estándar.⁽¹⁾

ANEXO N° 15

PROCEDIMIENTO DE CONTROL EN PROCESO DEL SABOR.⁽¹⁾

Material y Equipo:

Tapa dosificadora capacidad 10 mL

Procedimiento de Operación

- Servir una cantidad aproximada a 10 mL en la tapa dosificadora.
- Con el colutorio realizar enjuagues haciendo pasar por la totalidad de la cavidad bucal, durante un minuto.
- Descartar el colutorio de la boca sin realizar lavados posteriores con agua.

ANEXO N°16

PROCEDIMIENTO DE CONTROL EN PROCESO: TRANSPARENCIA. ⁽¹⁾

Material y Equipo

Vaso de precipitado

Procedimiento de Operación

- Seleccionar un tamaño de muestra adecuado para el lote a analizar o durante el proceso de producción
- Verter el contenido de la muestra en un beaker de capacidad adecuada al volumen del producto.
- Observar a luz natural
- El líquido debe observarse límpido, transparente y sin turbidez.

ANEXO N°17

PROCEDIMIENTO DE CONTROL EN PROCESO: PARTICULAS EXTRAÑAS.(1)

Material y Equipo

- Vaso de precipitado
- Agitador

Procedimiento de Operación

- Seleccionar una muestra adecuada al lote a analizar o durante el proceso de producción.
- Verter el contenido de un frasco en un beaker.
- Agitar vigorosamente la solución.
- Observar que la solución no posea partículas extrañas visibles.(1)

ANEXO N° 18

PROCEDIMIENTO DE CONTROL EN PROCESO: DETERMINACION POTENCIOMETRICA DE PH.⁽¹⁾

Material y Equipo

pHmetro

Beaker capacidad 100 mL

Piceta con agua libre de CO₂

Procedimiento de Operación

- Encender el aparato.
- Estandarizar el pH metro como sigue a continuación a temperatura de 25 °C con los siguientes buffer pH = 4, 7, 9.2 ó 10.
- Colocar los electrodos en buffer pH 4 ajustar según procedimiento.
- Retirar los electrodos del buffer pH 4 hasta que se lea el valor correcto del buffer.
- Lavar y colocar los electrodos en buffer pH 7 ajustar.
- Retirar el buffer pH 7 hasta que se lea el valor correcto del buffer.
- Lavar y colocar los electrodos en buffer pH 9.2 ó pH 10.
- Retirar el buffer pH 9.2 ó pH 10 hasta que se lea el valor correcto del buffer.
- Enjuagar el electrodo con agua destilada (libre de CO₂).
- . Colocar 30 mL de la muestra, en un vaso de precipitado.
- . Llevar la muestra a temperatura de 25 °C- 2 °C.
- . Leer el pH de la muestra.⁽¹⁾

ANEXO N° 19

PROCEDIMIENTO DE CONTROL EN PROCESO: DETERMINACION DE DENSIDAD.⁽¹⁾**Procedimiento**

- Lavar y secar perfectamente el picnómetro con papel que no libere fibras.
- Pesarse el picnómetro vacío, anotando su peso: Masa del picnómetro solo ($P_{\text{vacío}}$) gramos
- Se llena el matraz completamente con líquido problema hasta casi rebosar y se tapa con la pieza que tiene la señal de enrase o aforo. El nivel del líquido problema debe quedar por encima de la señal de aforo.
- Con un trozo de papel de filtro se seca el picnómetro por fuera y con otro trocito de papel de filtro se quita el líquido problema que queda por encima de la señal de aforo, dejándolo perfectamente enrasado.
- Pesarse el picnómetro con líquido problema y se anota el peso a continuación: Masa del picnómetro con líquido problema: gramos.
- Aplicar la fórmula de la densidad relativa al agua: Densidad

$$\rho = \frac{[(\text{peso picnómetro} + \text{líquido problema}) - \text{picnómetro vacío}]}{\text{Volumen}}$$

ANEXO N°20



A



B



C



D



E



F



G



H



I

Figura N° 18 Material y equipo utilizado a escala de ensayo A: Beaker de 100ml; B: agitador de vidrio; C: balanza analítica; D: hot plate; E: Termómetro digital; F: soporte metálico con pinza sostén; G: embudo; H: papel filtro; I: pHmetro

ANEXO N°21

**A****B****C****D****E****F**

Figura N° 19 Material y equipo utilizado a escala piloto A: tanque de acero inoxidable de capacidad de 24 L.; B: tanque de acero inoxidable de capacidad de 99.0 L.; C: balanza analítica; D: balanza; E: Multiagitador IKA RW 20; F: hot plate.

ANEXO N° 22

FRASCO UTILIZADO PARA ENVASAR GRANEL DE LOTES PILOTOS



Figura N° 20 Envase primario para granel de lotes pilotos
para colutorios de aceite de orégano

ANEXO N° 23

DISEÑO DE ETIQUETAS PARA LOS ENSAYOS LOTES PILOTOS

NUMERO DE VOLUNTARIO:	FECHA DE DEVOLUCION:	FECHA DE ENTREGA:	 FACULTAD DE ODONTOLOGIA UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE ODONTOLOGIA: RESPONSABLES DEL ESTUDIO CLÍNICO E INICIATIVA DEL PRODUCTO.	 FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA: RESPONSABLES DE DISEÑO, FORMULACIÓN Y DESARROLLO DE PRODUCTO.	INSTRUCCIONES: LLENE LA TAPA DOSIFICADORA CON 010CAO HASTA LA LINEA CONTINUA (10ML). NO ADICIONE AGUA. ENJUAGUE LA BOCA DURANTE 1 MINUTO Y DESPUES ELIMINE EL PRODUCTO DE LA BOCA. USE DOS VECES AL DIA, UNA VEZ EN LA MAÑANA Y UNA VEZ EN LA NOCHE POR 10 DIAS.
			<div style="border: 2px solid green; padding: 5px; display: inline-block; font-weight: bold; font-size: 1.2em;">010CAO</div>	ADVERTENCIAS: NO TRAGAR, MANTENGA FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. SI OBSERVA ALGUNA REACCION DESFAVORABLE, SUSPENDA SU USO Y AVISAR A ENCARGADOS DEL ESTUDIO, ESTA FORMULA NO CONTIENE ETANOL.	
			FECHA DE FABRICACIÓN: 2014-11 LOTE: TFA201411-01		
			PRODUCTO ELABORADO EN LABORATORIOS DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA DE LA FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR.		
			CONTENIDO NETO: 240 mL		

Figura N° 21 Etiqueta de colutorio de aceite de orégano al 0.1%

NUMERO DE VOLUNTARIO:	FECHA DE DEVOLUCION:	FECHA DE ENTREGA:	 FACULTAD DE ODONTOLOGIA UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE ODONTOLOGIA: RESPONSABLES DEL ESTUDIO CLÍNICO E INICIATIVA DEL PRODUCTO.	 FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA: RESPONSABLES DE DISEÑO, FORMULACIÓN Y DESARROLLO DE PRODUCTO.	INSTRUCCIONES: LLENE LA TAPA DOSIFICADORA CON 005CAO HASTA LA LINEA CONTINUA (10ML). NO ADICIONE AGUA. ENJUAGUE LA BOCA DURANTE 1 MINUTO Y DESPUES ELIMINE EL PRODUCTO DE LA BOCA. USE DOS VECES AL DIA, UNA VEZ EN LA MAÑANA Y UNA VEZ EN LA NOCHE POR 10 DIAS.
			<div style="border: 2px solid green; padding: 5px; display: inline-block; font-weight: bold; font-size: 1.2em;">005CAO</div>	ADVERTENCIAS: NO TRAGAR, MANTENGA FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. SI OBSERVA ALGUNA REACCION DESFAVORABLE, SUSPENDA SU USO Y AVISAR A ENCARGADOS DEL ESTUDIO, ESTA FORMULA NO CONTIENE ETANOL.	
			FECHA DE FABRICACIÓN: 2014-11 LOTE: TFA201411-005		
			PRODUCTO ELABORADO EN LABORATORIOS DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA DE LA FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR.		
			CONTENIDO NETO: 240 mL		

Figura N° 22 Etiqueta de colutorio de aceite de orégano al 0.05%

ANEXO N° 24

LOTE PILOTO DE LAS FORMULACIONES F04 Y F05



Figura N° 23 Lote piloto de la formulación F04 005CAO



Figura N° 24 Lote piloto de la formulación F05 010CAO

