

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA



DESARROLLO DE LA FORMULA DE UNA SOLUCION ANTIFUNGICA PARA
EL LABORATORIO DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA DE LA FACULTAD
DE QUIMICA Y FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

TRABAJO DE GRADUACION PRESENTADO POR

ALVIN TEDIS CRUZ SALMERON

VICTOR GUILLERMO RIVERA LOPEZ

PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIATURA EN QUIMICA Y FARMACIA

ENERO 2013

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA.

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR:

ING. MARIO ROBERTO NIETO LOVO

SECRETARIA GENERAL:

DRA. ANA LETICIA ZAVALA DE AMAYA

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANA:

LICDA. ANABEL DE LOURDES AYALA DE SORIANO

SECRETARIO:

LIC. FRANCISCO REMBERTO MIXCO LOPEZ

COMITÉ DE TRABAJO DE GRADUACION

COORDINADORA GENERAL:

Licda. María Concepción Odette Rauda Acevedo

ASESORA DE AREA INDUSTRIA FARMACEUTICA, COSMETICA Y VETERINARIOS:

Licda. Ana Cecilia Monterrosa Fernández

ASESORA DE AREA CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS, COSMETICOS Y VETERINARIOS:

Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez

DOCENTES DIRECTORES:

Lic. Enrique Posada Granados

Lic. Eliseo Ernesto Ayala Mejía

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos primeramente a Jesucristo, Dios todopoderoso por habernos permitido lograr la realización de este trabajo, ya que sin su ayuda no hubiera sido posible.

A los docentes del Departamento de Química y Farmacia de la Facultad Multidisciplinaria Oriental, por habernos impartido los conocimientos necesarios en los primeros tres años de la carrera, así como nos brindaron consejos valiosos y su amistad.

A los docentes de la Facultad de Química y Farmacia que nos impartieron sus conocimientos en los últimos dos años de la carrera, en especial a los docentes de Tecnología Farmacéutica; Licda. Ana Cecilia Monterrosa Fernández, Licda. Reina Maribel Galdámez, Licdo. Moisés Atonalt Guerra Avilés y nuestro docente director Licdo. Enrique Posada Granados por poner a nuestra disposición las instalaciones del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, el equipo y libros que necesitábamos. Al personal de Control de Calidad; Licda. Zenia Ivonne y nuestro docente director Licdo. Eliseo Ernesto Ayala Mejía por poner a disposición las instalaciones del Laboratorio de control de Calidad y equipos.

DEDICATORIAS

Dedico primeramente este logro a **Jesucristo Dios todopoderoso**, por darme la vida, sabiduría, inteligencia, fuerza, perseverancia, por cuidarme y guardarme en todo momento para poder llegar hasta esta etapa de mi vida y estar culminando este trabajo. Con la ayuda de **Dios** podre seguir cosechando éxitos en mi vida espiritual y material.

A mi madre **Mercedes de los Ángeles Salmerón**, por su apoyo en todo momento, por creer en mí y hacer un sacrificio para darme mis estudios, por todas sus oraciones para que todo me saliera bien desde que inicie mi carrera, por sus sabios consejos, por escucharme siempre que acudía a ella.

A mi padre **Albin Tedis Cruz Alfaro**, aunque no esté, sé que si estuviera compartiría este triunfo conmigo.

A mis hermanos **Inmar, Gerson** y toda mi familia por creer en mí, por su apoyo y consejos.

A **Carmen U.** por su apoyo, por darme ánimos en momentos difíciles, por escuchar mis planes, sueños y por todos los momentos bonitos que hemos compartido.

A **Víctor Rivera**, mi amigo y compañero durante toda la carrera, por su amistad, comprensión y responsabilidad durante la realización de este trabajo.

Todo lo puedo en Cristo que me fortalece fil. 4:13.

Alvin Tedis Cruz Salmerón.

DEDICATORIAS

A **Dios** todo poderoso porque siempre me dio la sabiduría para poder culminar mi carrera.

A mis padres **Yanira del Socorro López** y **Víctor Manuel Rivera López** por creer en mi superación y apoyarme siempre de forma incondicional durante toda mi carrera.

A mis tíos **José López Montenegro** y **Wendy Carolina Rusconi de López** por acogerme en su hogar y apoyarme en el proceso de culminación de mi carrera.

A mis hermanos **Carlos Roberto Rivera López, Miguel Ernesto Rivera López** y **Mauricio Alfredo Rivera López** por apoyarme y ser una razón para superarme.

A **Alvin Cruz** mi compañero y amigo con quien compartimos nuestro trabajo de graduación y una gran amistad a lo largo de nuestra carrera.

A mis amigos **Yesika, José, Daniela, Lucy, Isaac, Vilma** por todos los buenos momentos que pasamos juntos y por la gran amistad que conservamos durante muchos años.

Víctor Guillermo Rivera López.

INDICE

	N° Pág.
RESUMEN	
Capítulo I	
1.0 INTRODUCCIÓN	xix
Capitulo II	
2.0 OBJETIVOS	21
Capitulo III	
3.0 MARCO TEÓRICO	23
3.1 Definición de antifúngico	23
3.1.1 Propiedades de principios activos de actividad antifúngica	23
3.1.1.1 Ácido Salicílico	23
3.1.1.2 Ácido Benzoico	24
3.1.1.3 Timol	25
3.1.2 Excipientes	26
3.1.2.1 Agua	26
3.1.2.2 Alcohol Etilico	27
3.2 Soluciones	27
3.2.1 Soluciones acuosas	28
3.2.2 Soluciones no acuosas (ALCOHOLES)	29
3.3 Desarrollo Farmacéutico	29
3.4 Preformulación	30
3.4.1 Espectroscopia	30
3.5 Desarrollo de Formulación	31
3.5.1 Soluciones Farmacéuticas	31

3.6	Fabricación de Soluciones Farmacéuticas	34
3.7	Controles en Proceso	35
3.7.1	pH	35
3.7.2	Peso Específico	35
3.7.3	Viscosidad	36
3.7.4	Transparencia	36
3.7.5	Partículas Extrañas	37
3.7.6	Color	37
3.7.7	Olor	37
3.8	Envase y Sistema de Cierre	37
3.8.1	Tipo de Materiales	38
3.8.1.1	Plástico	38
3.8.1.2	Vidrio	39
3.9	Documentación	41

Capítulo IV

4.0	DISEÑO METODOLÓGICO	44
4.1	Tipo de estudio	44
4.2	Investigación bibliográfica	45
4.2.1	Revisión bibliográfica	45
4.3	Parte Experimental	46
4.3.1	Preformulación	46
4.3.2	Atributos Críticos de Calidad	47
4.3.3	Exploración Ultravioleta	48
4.3.3.1	Materiales	48
4.3.3.2	Preparación de Solución de Ácido Clorhídrico 0.1 N	48
4.3.3.3	Preparación de Muestras	48
4.3.4	Ensayo de Formulaciones	50

4.3.5 Selección de Formulación Idónea	51
4.3.6 Desarrollo del Proceso de Fabricación	51
4.3.6.1 Operaciones Generales de Fabricación	52
4.3.7 Optimización del Proceso de Fabricación	53
4.3.8 Almacenamiento de Granel	54
4.3.8.1 Pruebas en Producto a Granel (Controles en Proceso)	54
4.3.9 Envasado	54
4.4 Elaboración de Documentación	55

Capítulo V

5.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	57
--	----

Capítulo VI

6.0 CONCLUSIONES	71
------------------	----

Capítulo VII

7.0 RECOMENDACIONES	74
BIBLIOGRAFÍA	76
GLOSARIO	80
ANEXOS	84

INDICE DE ANEXOS

ANEXO N°

1. Procedimiento de Control en Proceso: Determinación Potenciométrica del pH.
2. Procedimiento de Control en Proceso: Densidad.
3. Procedimiento de Control en Proceso: Viscosidad.
4. Procedimiento de Control en Proceso: Transparencia.
5. Procedimiento de Control en Proceso: Partículas Extrañas.
6. Procedimiento de Control en Proceso: Color.
7. Procedimiento de Control en Proceso: Olor.
8. Procedimiento de Limpieza y Sanitización del Área de Fabricación.
9. Procedimiento de Limpieza de Cristalería.
10. Procedimiento de Pesada de Materias Primas.
11. Monografía del Ácido Salicílico.
12. Monografía del Ácido Benzoico.
13. Monografía del Timol.
14. Monografía del Alcohol Etílico.
15. Monografía del Agua.
16. Monografía del Ácido Benzoico.
17. Monografía del Ácido Salicílico.

- 18.** Monografía del Timol.
- 19.** Formato de Hoja de Desarrollo de Líquidos.
- 20.** Formato de Formula Cualicuantitativa.
- 21.** Formato de Lista Maestra de Materias Primas.
- 22.** Formato de Lista Maestra de Material de Empaque.
- 23.** Formato de Protocolo de Fabricación.
- 24.** Formato de Protocolo de Empaque.
- 25.** Materiales.
- 26.** Preparación de Solución de Ácido Clorhídrico 0.1 N.
- 27.** Figuras de Equipos y Materiales del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.
- 28.** Certificado de Análisis del Ácido Benzoico.
- 29.** Certificado de Análisis del Ácido Salicílico.
- 30.** Certificado de Análisis del Timol.
- 31.** Certificado del Alcohol Etílico.
- 32.** Espectro de Absorción Ultravioleta del Ácido Benzoico.
- 33.** Espectro de Absorción Ultravioleta del Ácido Salicílico.
- 34.** Espectro de Absorción Ultravioleta del Timol.
- 35.** Etiqueta de Solución Antifúngica.

INDICE DE FIGURAS

FIGURA N°	N° Pág.
1. Estructura química del Ácido Salicílico	23
2. Estructura química del Ácido Benzoico	24
3. Estructura química del Timol	25
4. Estructura química del Agua	26
5. Estructura química del Alcohol Etílico	27
7. Envase Primario de la Solución Antifúngica	69

INDICE DE TABLAS

TABLA N°	N° Pág.
1. Longitudes de Onda de Absorción Máxima	50
2. Formulación General de la Solución Antifúngica	51
3. Proceso General de Fabricación	52
4. Formulación N° 1 de la Solución Antifúngica	57
5. Formulación N° 2 de la Solución Antifúngica	58
6. Formulación N° 3 de la Solución Antifúngica	58
7. Formulación N° 4 de la Solución Antifúngica	59
8. Formulación N° 5 de la Solución Antifúngica	60
9. Formulación N° 6 de la Solución Antifúngica	60
10. Formulación N° 7 de la Solución Antifúngica	61
11. Formulación N° 8 de la Solución Antifúngica	62
12. Fórmula seleccionada de Solución Antifúngica	62
13. Fórmula seleccionada con cantidades ajustadas	63
14. Pesadas de materias primas sólidas	63
15. Pesadas de materias primas líquidas	64
16. Resultados de Controles en Proceso	68

ABREVIATURAS

BPM:	Buenas Prácticas de Manufactura.
ICH:	International Conference of Harmonization.
mL:	Mililitro.
L:	Litros.
nm:	Nanometro.
RPM:	Revoluciones Por Minuto.
SA:	Ácido Salicílico.
UV:	Ultravioleta.
Uni:	Unidades.
UM:	Unidades de Medida.
g:	Gramos.
Comp:	Composición.
MP:	Materia Prima.
Fco:	Frasco.
TFA:	Tecnología Farmacéutica.

RESUMEN

Actualmente todos los Laboratorios de Productos Farmacéuticos cuentan con la documentación de respaldo en el desarrollo de sus productos así como su respectiva documentación de Buenas Prácticas de Manufactura por lo que el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador presenta la necesidad de crear la documentación antes mencionada para la fabricación de la Solución Antifúngica que con anterioridad se ha elaborado como proyección social de la Facultad en casos de emergencia.

El proyecto se inició con una investigación bibliográfica donde se recopiló la información de interés, para ejecutar la parte experimental del trabajo. La parte experimental se inició con una etapa de preformulación, realizando el ensayo de ocho formulaciones, se seleccionó una fórmula idónea, para el cual a su vez se desarrolló el Proceso de Fabricación y se optimizó a Nivel de Laboratorio, se fabricó un Lote Piloto de Solución Antifúngica, se establecieron y realizaron los Controles en Proceso respectivos, se procedió a la etapa del envasado para completar el desarrollo de la documentación de Buenas Prácticas de Manufactura que son: Fórmula Cualicuantitativa, Lista Maestra de Materias Primas, Lista Maestra de Material de Empaque, Protocolo de Fabricación, Protocolo de Empaque, Diagrama de Flujo de Proceso de Manufactura.

Por lo que concluimos que en base a los ocho ensayos de formulación que fueron desarrollados, la formulación número 3 fue la que mejor cumplió con los Atributos Críticos de Calidad propuestos y por lo tanto es la fórmula seleccionada, como resultado del desarrollo de la Solución Antifúngica a la cual se le crearon los documentos de Buenas Prácticas de Manufactura para su correcta fabricación y finalmente recomendamos el desarrollo de una

Metodología de Análisis para evaluar el Contenido Químico de cada principio activo del producto, así como los Estudios de Estabilidad respectivos.

CAPITULO I
INTRODUCCION

1.0 INTRODUCCIÓN

El presente trabajo tiene por objetivo desarrollar la fórmula de la Solución Antifúngica de uso tópico de efecto local para el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, basándose en lineamientos como la ICH Q8 (Conferencia Internacional de Armonización) Desarrollo Farmacéutico y BPM (Buenas Prácticas de Manufactura) así como de otras fuentes bibliográficas. El desarrollo de la fórmula de la Solución Antifúngica se debe a que se pretende fabricar productos que cumplan con criterios de calidad aceptable y hacer la documentación de respaldo necesaria para su producción debido a que no se tiene toda la documentación requerida para su producción. La Fabricación de este producto se convierte en una necesidad urgente en la época lluviosa cuando se dan casos de inundaciones en ciertas comunidades de la población salvadoreña, que en la mayoría de los casos son de escasos recursos económicos, por lo que se les hace difícil adquirir medicamentos para este tipo de afecciones de la piel causadas por hongos y a la vez que se realice Proyección Social por parte de la Universidad de El Salvador.

El desarrollo de la Solución Antifúngica de uso tópico y efecto local se elaborará a partir de principios activos con actividad antifúngica: Ácido Salicílico, Ácido Benzoico, Timol y vehículos como Alcohol Etilico y Agua Purificada. Siendo este producto una opción para que se incluya en el catálogo de productos del laboratorio de Tecnología Farmacéutica disponible para su elaboración y distribución a la población salvadoreña y la Comunidad Universitaria. Para lograr lo anteriormente expuesto es necesario seguir una serie de pasos tales como:

1. La preformulación: donde se estudian las características fisicoquímicas de los principios activos y excipientes.
2. Fase de formulación: donde se ensayan las posibles formulaciones y se selecciona la más idónea incluyendo la selección de envase y sistema de cierre.
3. Proceso de Fabricación: la parte en donde se diseña el procedimiento más viable para la elaboración del producto tanto para la fabricación a Nivel de Laboratorio como a Nivel de Planta Piloto y sus respectivos Controles de Calidad en Proceso para verificar que cumplan con las características de diseño, establecidas previamente con esta serie de etapas se pretende desarrollar la fórmula de un producto que sea seguro y confiable para los usuarios y de bajo costo.

CAPITULO II
OBJETIVOS

2.0 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Desarrollar la fórmula de una Solución Antifúngica para el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1 Diseñar una serie de fórmulas de solución antifúngica que cumplan
Con los Atributos Críticos de Calidad fisicoquímicos requeridos.

2.2.2 Ejecutar el Proceso de Fabricación para el granel de la Solución
Antifúngica y su acondicionamiento.

2.2.3 Seleccionar la fórmula idónea de la solución antifúngica sobre la base
del cumplimiento de los Atributos Críticos de Calidad.

2.2.4 Seleccionar el material de empaque idóneo para el acondicionamiento
primario de la Solución Antifúngica.

2.2.5 Elaborar la documentación final necesaria de la fórmula de Solución
Antifúngica que incluya Proceso de Fabricación, Controles en
Proceso y material de empaque.

CAPITULO III
MARCO TEORICO

3.0 MARCO TEORICO

3.1 Definición de antifúngico

El concepto de antifúngico o antimicótico engloba cualquier sustancia capaz de producir una alteración tal de las estructuras de una célula fúngica que consiga inhibir su desarrollo, alterando su viabilidad o capacidad de supervivencia, bien directa o indirectamente, lo que facilita el funcionamiento de los sistemas de defensa del huésped. ⁽⁹⁾

3.1.1 Propiedades de principios activos con actividad antifúngica:

3.1.1.1 Ácido Salicílico

- Formula empírica: $C_7H_6O_3$

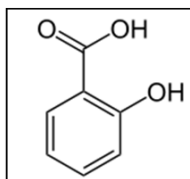


Fig. N° 1 Estructura química del Ácido Salicílico

- Descripción: se presenta como un polvo cristalino blanco o cristales aciculares blancos o incoloros, con un sabor dulce y acre después. Casi inodoro, aunque el polvo irrita la mucosa nasal. Es estable al aire pero se colorea gradualmente cuando se expone a la luz solar. ⁽⁶⁾
- Usos terapéuticos: se emplea en la vía tópica en un amplio rango de concentraciones, en forma de soluciones, polvos, pastas, pomadas,

Cremas, geles, colodiones, etc. Concentraciones menores del 1% tienen acción queratoplastia irritante, presentando indicación en úlceras crónicas y estados descamativos. Concentraciones del 1-20 % poseen actividad queratolítica; del 1-10 % se utilizan en el tratamiento de psoriasis, caspa, eczema, hiperhidrosis e ictiosis, las superiores, incluso hasta un 60%, son usadas en casos de callosidades, verrugas y papilomas. También posee acciones bacteriostáticas y fungicidas, teniendo aplicación en la terapia de dermatomycosis como tiñas. Suele asociarse con antisépticos, antiseborreicos, antimicóticos, queratoplásticos y queratolíticos. ⁽⁶⁾

3.1.1.2 Ácido Benzoico

- Fórmula empírica: $C_7H_6O_2$,

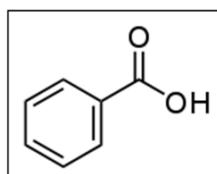


Fig. N° 2 Estructura química del Ácido Benzoico

- Descripción: el Ácido Benzoico es un polvo blanco, ligero y plumoso o cristales blancos o incoloros. Es esencialmente insípido, inodoro o con un ligero y característico olor a benzoina. ⁽¹⁷⁾
- Usos terapéuticos: se trata de un agente con propiedades antifúngicas y antibacterianas, utilizándose habitualmente como conservador a una concentración del 0.1%, tanto de preparaciones farmacéuticas como en cosméticos y alimentos, presentando su máxima acción a pH 2.5 - 4.5. a pH superior a 5 se inactiva prácticamente. No es efectivo frente a esporas. ⁽⁶⁾

En un principio se empleó como antiséptico urinario, en forma de una de sus sales, pero debido a su baja actividad fue sustituido por otros productos. Presenta actividad en el tratamiento tópico de infecciones fúngicas de la piel, usándose a un porcentaje del 6%, normalmente asociado a Ácido Salicílico al 3%, en forma de pomada o ungüento. ⁽⁶⁾

3.1.1.3 Timol

- Formula Empírica: $C_{10}H_{14}O$

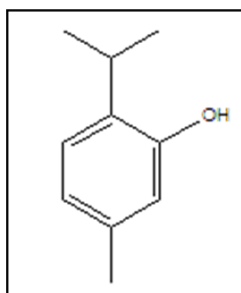


Fig. N°3 Estructura química del Timol

- Descripción: el Timol se describe como cristales translucidos o polvo blanco cristalino con un olor herbal. ⁽¹⁷⁾
- Usos terapéuticos: se trata de un desinfectante fenólico 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 colutorios y gargarismos, 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 antipruriginosa, eficaz en el tratamiento de úlceras y heridas infectadas, y en dermatomicosis, 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. ⁽⁶⁾

3.1.2 Excipientes

3.1.2.1 Agua

- Formula empírica: H₂O

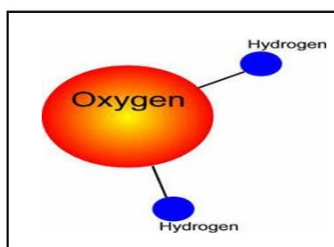


Fig. N°4 Estructura química del Agua

- Descripción: el término agua se usa para describir el agua potable fresca que viene directamente del suministro público y que es apta para beber. El agua que es 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 y agua estéril para inhalación. ⁽¹⁷⁾
- Aplicaciones en la formulación farmacéutica: el agua es ampliamente utilizada como materia prima, ingrediente y solvente en el proceso, formulación y manufactura de productos farmacéuticos, ingredientes farmacéuticos activos e intermedios y en reactivos analíticos. ⁽¹⁷⁾

3.1.2.2 Alcohol Etílico

- Formula empírica: C_2H_6O

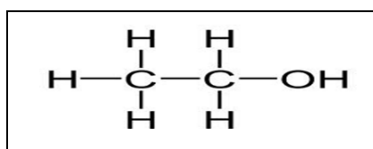


Fig. N° 5 Estructura química del Alcohol Etílico

- Descripción: el término Etanol sin otra calificación se refiere al Etanol que contiene una cantidad mayor o igual al 99.5% v/v de C_2H_6O . el término Alcohol sin otra calificación se refiere al Etanol de 95.1-96.9% v/v. El Alcohol es un líquido claro, incoloro, móvil, y volátil con olor característico y sabor quemante.⁽¹⁷⁾
- Aplicaciones en la formulación farmacéutica: el Etanol y sus soluciones acuosas de varias concentraciones son ampliamente usadas en formulaciones farmacéuticas y cosméticas, aunque el Etanol es usado principalmente como un solvente, es usado también como un desinfectante y en soluciones como un preservante antimicrobiano.⁽¹⁷⁾

3.2 Soluciones

Debido a la importancia que tienen las soluciones en tantas áreas de la formulación farmacéutica, es esencial entender sus propiedades, los factores que afectan a su solubilidad y el proceso de disolución.⁽³⁾

Una solución es un sistema homogéneo monofásico que consta de dos o más componentes. El disolvente, o la mezcla de disolventes es una fase en la que se produce la dispersión y el soluto es el componente que se dispersa en forma de moléculas o iones en el disolvente, en general el disolvente se encuentra en mayor cantidad que el soluto. En las soluciones farmacéuticas es probable que el sistema disolvente sea líquido y que el soluto sea líquido o sólido. Hay tipos de soluciones acuosas y no acuosas. ⁽³⁾

3.2.1 Soluciones acuosas

El agua es el disolvente más utilizado como vehículo para productos farmacéuticos, debido a su compatibilidad fisiológica y a la ausencia de toxicidad. Posee una constante dieléctrica alta, lo cual es esencial para garantizar la disolución de una amplia variedad de materiales ionizables. En algunos casos, esta propiedad puede ser una ventaja, pero la falta de selectividad puede ser la causa de que el agua contenga sustancias no deseadas, como sales inorgánicas o impurezas orgánicas. ⁽³⁾

El agua potable se puede usar para muchos preparados. Esta es el agua que se extrae fresca de la red de agua potable y que es adecuada para beber. Si no se puede obtener este tipo de agua, el agua purificada que cumple las características de la farmacopea BP es adecuada, aunque más cara, y debe hervirse y enfriarse inmediatamente antes de su uso para destruir cualquier microorganismo vegetativo que pudiera estar presente. Sin embargo, el agua purificada debe usarse en todas las ocasiones en la que no es deseable la presencia de sales, que a menudo se encuentran disueltas en el agua potable. Normalmente, el agua purificada se prepara por destilación o desionización del agua potable o por un proceso de osmosis inversa. ⁽³⁾

3.2.2 Soluciones no acuosas (ALCOHOLES)

El Alcohol Etilico es el solvente más utilizado dentro de este grupo, en particular para aplicaciones externas ya que su rápida evaporación tras su aplicación sobre la piel proporciona una acción refrescante a productos como la loción de Ácido Salicílico. También es particularmente útil para la extracción de fármacos crudos, siendo más selectivo que el agua en una concentración mayor al 15% tiene actividad antimicrobiana, pero debido a su toxicidad se usa por vía oral o parenteral solo en concentraciones bajas, habitualmente como codisolvente con agua. ⁽³⁾

3.3 Desarrollo Farmacéutico

El objetivo del Desarrollo Farmacéutico es el diseño de 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 de fabricación proporcionan el conocimiento científico para apoyar el establecimiento del espacio de diseño. La información de estudios 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 procesos de fabricación durante el desarrollo y la gestión de 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 los conocimientos pertinentes obtenidos 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 un cambio e iniciaría una aprobación reguladora del proceso de cambio. ⁽¹¹⁾

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 incluir Información suficiente de cada parte para proporcionar una comprensión del desarrollo del medicamento y su proceso de fabricación. ⁽¹¹⁾

3.4 Preformulación

Antes de proceder a desarrollar una presentación farmacéutica es imperativo investigar determinadas propiedades físicas y químicas fundamentales la molécula del fármaco y otras propiedades derivadas del fármaco. De esta información dependen muchos de los pasos y métodos utilizados posteriormente en el desarrollo del preparado. Esta fase inicial se conoce como preformulación. Los investigadores deben ser pragmáticos y obtener los datos de relevancia inmediata, especialmente si ya se conocen las formas farmacéuticas probables. ⁽¹⁹⁾

3.4.1 Espectroscopia

El primer paso en el proceso de la preformulación consiste en establecer un método analítico sencillo la mayoría de los fármacos absorben la luz de la banda ultravioleta (190-390nm), ya que suelen ser sustancias aromáticas y contienen enlaces dobles, se puede predecir el carácter ácido o alcalino de la molécula a partir de sus grupos funcionales. Utilizando el espectro UV se puede seleccionar una longitud de onda analítica (normalmente λ Max) adecuada para medir la cantidad de fármaco en una solución determinada. Al excitar la

Molécula en la solución pierde energía lumínica y es posible medir el cambio neto entre la intensidad de la luz incidente (I_0) y de la luz transmitida (I). La cantidad de luz que absorbe una solución es proporcional a la concentración (C) y la longitud del trayecto que recorre la luz en la solución (l). La ecuación representa la ley de Beer-Lambert, donde e es el coeficiente de extinción molar.

(19)

$$\text{Absorbancia (A)} = \log_{10} (I_0/I) = eCl \quad (1)$$

3.5 Desarrollo de Formulación

Debe realizarse un resumen describiendo el desarrollo de la formulación, incluyendo la identificación de aquellos atributos que son críticos para la calidad de la droga producto, teniendo en consideración el uso previsto y vía de administración. La información procedente de diseños experimentales formales pueden ser útiles 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. Este resumen debe tener en cuenta la elección de los componentes del producto fármaco (por ejemplo, las propiedades de la sustancia medicamentosa, excipientes, sistema de cierre del envase, cualquier dispositivo de dosificación pertinente), la fabricación, proceso y en su caso los conocimientos adquiridos en el desarrollo de medicamentos similares. (11)

3.5.1 Soluciones farmacéuticas

Estas formas farmacéuticas pueden prepararse empleando vehículos que resulten aceptables desde los puntos de vista farmacéutico y terapéutico. El o los principios activos pueden disolverse en un solvente acuoso o no acuoso

Estas formas farmacéuticas son útiles por diversos motivos y pueden administrarse por distintas vías: uso oral, introducción en las cavidades corporales o aplicación externa. La preparación de estas formas farmacéuticas 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 los excipientes apropiados. ⁽¹⁴⁾

Las preparaciones líquidas pueden proveerse de tres formas. El farmacéutico puede dispensar el producto en su envase original, comprar el producto a granel y envasarlo en el momento en el que el paciente presenta la receta médica o preparar la solución en su laboratorio. Esa preparación puede consistir meramente en la mezcla de productos comerciales en la forma indicada en la receta o en casos específicos, requerir la incorporación de componentes activos en una forma farmacéutica lógica y aceptable en solventes acuosos y no acuosos que formarán el volumen del producto. ⁽¹⁴⁾

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 aceptable. ⁽¹⁴⁾

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, 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 caso de

Componentes sensibles al pH provocar la formación ulterior de precipitados o de una reacción directa con agua como la hidrólisis. ⁽¹⁴⁾

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 a veces grave como lo es la contaminación bacteriana. ⁽¹⁴⁾

Los productos pueden sufrir contaminación por diversos motivos:

Las materias primas utilizadas en la fabricación de soluciones son excelentes caldos de cultivos para bacterias, el agua es un medio particularmente favorable para el desarrollo de bacterias y debe manipularse con sumo cuidado, las bacterias pueden proliferar en las ranuras y resquicios de los equipos farmacéuticos y en los instrumentos simples utilizados en el laboratorio, estos equipos deben ser sometidos a una limpieza minuciosa antes de su uso. ⁽¹⁴⁾

El medio ambiente y el personal pueden contribuir a la contaminación del producto. Los portadores más importantes de los agentes de contaminantes son las manos y el cabello; por lo tanto la limpieza general es un factor esencial. Es necesario usar gorros y guantes durante el proceso de elaboración. El material de envase 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, se debe instruir al consumidor para que utilice las técnicas correctas de manipulación de modo de reducir el riesgo de contaminación. La mayoría de los factores mencionados antes se relacionan con una práctica de fabricación idónea sin embargo el formulador debe conservar el producto para reducir la probabilidad de contaminación. ⁽¹⁴⁾

El Etanol es útil como conservador cuando se lo utiliza como un solvente y para que sea eficaz debe utilizarse en una concentración relativamente alta, mayor al 10 % también el Ácido Benzoico tiene actividad antimicrobiana y la forma ionizada es la que es efectiva por lo que su uso se limita a preparaciones con un pH inferior a 4.5. ⁽¹⁴⁾

3.6 Fabricación de soluciones farmacéuticas

El único equipo que se necesita para a fabricación a pequeña y gran escala de las soluciones consiste en recipientes de mezclado, un 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 de contacto. ⁽³⁾

Los solutos presentes en concentraciones bajas, en particular los colorantes, suelen disolverse previamente en un pequeño volumen de disolvente y después se añaden 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, 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⁾

3.7 Controles en Proceso

3.7.1 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 0,02 unidades de pH que emplea un electrodo indicador sensible a la actividad del ion hidrógeno, 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 $25 \pm 2^\circ\text{C}$, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual o en este texto. La escala de pH se define por la ecuación: $\text{pH} = \text{pH}_s + (E - E_s) / k$ 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 en el potencial por cambio de unidad en el pH y teóricamente es $[0,05916 + 0,000198(t - 25^\circ\text{C})]$ voltios a cualquier temperatura t. ⁽¹⁸⁾

3.7.2 Peso específico

A menos que se especifique algo diferente en la monografía individual, la determinación del peso específico sólo se aplica a líquidos y, a menos que se especifique algo diferente, se calcula como el cociente entre el peso de un líquido en el aire a 25°C y el de un volumen igual de agua a la misma

Temperatura. Si en la monografía individual se indica una temperatura, el peso específico es el cociente entre el peso del líquido en el aire a la temperatura indicada y el de un volumen igual de agua a la misma temperatura. Si la sustancia es un sólido a 25°C, determinar el peso específico del material fundido a la temperatura indicada en la monografía individual y referirse al agua a 25°C. A menos que se especifique algo diferente en la monografía individual, la densidad se define como la masa de una unidad de volumen de la sustancia a 25°C, expresada en kilogramos por metro cúbico o en gramos por centímetro cúbico ($1 \text{ kg/m}^3 = 10^{-3} \text{ g/cm}^3$). A menos que se especifique algo diferente en la monografía individual, usar el Método I. ⁽¹⁸⁾

Nota: la información bibliográfica de peso específico servirá de fundamento para realizar la determinación de la densidad.

3.7.3 Viscosidad

Es la propiedad de un líquido íntimamente relacionada con la resistencia al flujo, está definida en términos de la fuerza requerida para mover un plano de superficie colocado sobre otro, bajo condiciones específicas cuando el espacio entre ambas superficies es llenado por el líquido en cuestión. Pueden ser considerados como una propiedad relativa donde el agua es el material de referencia y todas las viscosidades son expresadas en términos de viscosidad a 20°C. ⁽¹⁰⁾

3.7.4 Transparencia

Traslucido, del cuerpo a través del cual puede verse claramente los objetos. ⁽¹⁰⁾

3.7.5 Partículas extrañas

Cuerpos extraños son todas las partículas extrañas que pueden encontrarse en un fluido o en una forma farmacéutica en polvo y ser consideradas como elementos impuros. ⁽¹⁰⁾

3.7.6 Color

Percepción visual que se genera en algunas formas farmacéuticas para tener un mejor efecto estético, mayor identificación, enmascaramiento, entre otros. ⁽¹⁰⁾

3.7.7 Olor

Método organoléptico:

El método organoléptico meramente consiste en comparar el olor de una preparación con aquella de una muestra de la que se conoce su identidad.

Para productos líquidos solubles o dispersables; el uso de tiras de papel especial puede hacer la comparación más fácil. ⁽⁵⁾

3.8 Envase y sistema de cierre

La elección y fundamento de la selección del sistema de cierre para el contenedor del producto comercial debe ser discutido. Se deben dar al uso previsto del producto medicamentoso y la idoneidad del recipiente y sistema de cierre para el almacenamiento y el transporte, incluyendo el almacenamiento y el transporte de contenedores para el producto de fármaco a granel, en su caso.

⁽¹¹⁾

La elección de los materiales para el embalaje primario debe ser justificada. En la discusión se 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 deben 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 la construcción. La justificación de los materiales de embalaje secundario debe ser incluida, cuando sea pertinente. Si un dispositivo de dosificación se utiliza (por ejemplo, gotario, un dispositivo de inyección de la 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. ⁽¹¹⁾

3.8.1 Tipos de Materiales

Los tipos de materiales que se pueden utilizar para el acondicionamiento de soluciones con sus ventajas y desventajas respecto al manejo y protección que brindan al producto a contener son los siguientes:

3.8.1.1 Plástico

Existen los siguientes para la confección de envases: Polietileno de Alta y baja Densidad, Polipropileno, Policloruro de Vinilo (PVC), Poliestireno, Polietileno Tereftalato, Policarbonato etc. ⁽⁴⁾

Ventajas de los envases de plástico:

- Pesan menos que los envases de vidrio.

- No se oxidan.
- No se rompen.
- Puede ser transparente u opaco.
- Presenta impermeabilidad frente a los gases y olores.
- Limpieza e higiene en la manipulación.
- Bajo costo.
- Adaptable a variedad de formas y tamaños.
- Flexible o rígido según necesidad. ⁽⁴⁾

Desventajas de los envases de plástico:

- Presentan el fenómeno conocido como “migraciones”, es decir la transferencia de componentes.
- Los materiales plásticos tienden a envejecer por causas internas (reacciones fisicoquímicas lentas). ⁽⁴⁾

3.8.1.2 Vidrio

Existen los siguientes tipos de vidrios para la confección de envases: Vidrio Tipo I (Vidrio de borosilicato), Vidrio Tipo II (Vidrio sódico-cálcico), Vidrio Tipo III, Vidrio Tipo IV (No parenteral). ⁽⁴⁾

Ventajas de los envases de vidrio:

- Transparencia (propiedad mediante la cual es posible ver a través del mismo, visualizando su contenido y permitiendo, que tanto el productor como el consumidor controlen la calidad del producto envasado).
- Inerte al contacto con los fármacos en general (No se oxida, es impermeable a gases).

- No presenta el fenómeno de migración de los residuos de polimerización y aditivos hacia el producto.
- Desafía al tiempo (Asegura que los productos envasados en él, cumplan con fechas de vencimiento, protegiendo la calidad y permitiendo al producto el mayor tiempo de vida).
- Higiénico.
- Hermético. (no poroso, impermeable, inviolable).
- No se ralla con facilidad, ni se opaca.
- Rigidez (Indeformable)
- No puede ser perforado por objetos punzantes.
- Resiste altas temperaturas.
- En color ámbar o verde, protege la integridad del producto de los rayos ultravioleta. ⁽⁴⁾

Desventajas de los envases de vidrio:

- Fragilidad. (Durante el llenado del producto se pueden producir rotura provocando que una o varias astillas queden en el interior del envase junto al producto que se está envasando).
- Alto peso. (Que dificulta su transporte, y en caso de envases grandes también su manipulación)
- Es uno de los materiales más costosos dentro de los usados para envases.
- Manipulación peligrosa por el riesgo de rotura que puede generar cortes y lastimaduras en las personas. ⁽⁴⁾

Propiedades del Polietileno de Baja Densidad:

- Químicamente inerte.
- Barrera al vapor de agua.

- Flexibilidad.
- Compatible con alcohol.
- Esterilización.
- Transparencia.
- Económico. ⁽¹⁵⁾

3.9 Documentación

Todos los documentos relacionados con la fabricación del producto intermedio deben ser preparados, revisados, aprobados y distribuidos de acuerdo a procedimientos escritos. Tales documentos pueden estar en papel o en formato electrónico. ⁽¹²⁾

La emisión, revisión, superación y la retirada de todos los documentos deben ser controladas con el mantenimiento de las historias de revisión. ⁽¹²⁾

Conviene prever un procedimiento establecido para conservar todos los documentos pertinentes (por ejemplo, informes sobre el desarrollo de la historia, la escala de los informes de seguimiento, informes técnicos, el proceso de transferencia, informes de validación, los registros de capacitación, registros de producción, registros de control, y registros de distribución). Los periodos de retención deben ser especificados. ⁽¹²⁾

Toda la producción, control y registros de distribución, deben conservarse durante al menos 1 año después de la caducidad del lote. ⁽¹²⁾

Las especificaciones deben ser establecidas y documentadas para las materias primas, intermedios en su caso, los principios activos, etiquetado y los materiales de embalaje. Además, las especificaciones pueden ser apropiadas

Para ciertos materiales, tales como ayudas de proceso u otros materiales utilizados durante la producción de productos intermedios o principios activos que podría afectar gravemente a la calidad. Los criterios de aceptación deben ser establecidos y documentados para controlar los procesos. ⁽¹²⁾

CAPITULO IV
DISEÑO METODOLOGICO

4.0 DISEÑO METODOLOGICO

4.1 Tipo de estudio

El presente trabajo realizado se clasificó como bibliográfico, experimental, transversal, retrospectivo y prospectivo

- Bibliográfico: se realizó una investigación bibliográfica con la finalidad de obtener toda la información teórica necesaria para la ejecución de la parte experimental del presente trabajo.
- Experimental: con la ayuda de toda la información bibliográfica se llevaron a cabo las actividades y procesos necesarios para poder elaborar la Solución Antifúngica de la manera más adecuada.
- Transversal: esta investigación se realizó en un tiempo determinado, para solventar la presente problemática.
- Retrospectivo: porque ya había información acerca de productos similares que se han elaborado en el extranjero y en la Facultad de Química y Farmacia a través del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, así como de los principios activos y excipientes, esta se recolectó y sirvió de base para iniciar nuestro trabajo.
- Prospectivo: porque se generó información que se utiliza para respaldar la fabricación del producto.

4.2 Investigación bibliográfica

4.2.1 Revisión bibliográfica

Se llevó a cabo la búsqueda y revisión de información en libros oficiales y no oficiales en las bibliotecas siguientes:

- “Benjamín Orozco” de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.
- Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.
- Central de la Universidad de El Salvador.
- Universidad Salvadoreña Alberto Masferrer.

La literatura consultada fue:

- Libros y documentos oficiales: Farmacopea de Los Estados Unidos, Farmacopea Española, Normativa de la Conferencia Internacional para la Armonización (Q8).
- Libros no oficiales: Farmacia “la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas”, Farmacia Práctica de Remington, Handbook de Excipientes, Clarks, Handbook de constantes físicas y químicas, Monografías Farmacéuticas.
- Internet: Se revisaron diferentes sitios Web, que brindaron información relacionada al tema de investigación.

4.3 Parte Experimental

4.3.1 Preformulación

La información de interés que se consulto fue acerca de las propiedades físicas y químicas tanto de principios activos como excipientes para el diseño de la formulación del producto el cual es una solución, así como también generalidades, formas de elaboración, parámetros críticos en la fabricación, Controles en Proceso durante el Proceso de Fabricación, clasificación de las soluciones, materiales de envase y empaque idóneos para el acondicionamiento de la Solución Antifúngica de acuerdo a la naturaleza de este producto.

Propiedades físicas de interés de la materia prima de acuerdo a la forma farmacéutica a fabricar:

- Solubilidad: en caso de materias primas sólidas como lo son los principios activos: Ácido Salicílico, Ácido Benzoico y Timol, la cantidad de Alcohol Etilico y agua necesaria para solubilizar una parte de materia prima.
- Apariencia: se revisaron monografías para ver la descripción de cada una de las materias primas color, estado físico (si es sólido o líquido) para ver que las materias primas utilizadas en la fabricación fueran las idóneas.
- pH: que generan las materias primas en solución de acuerdo a su naturaleza química y la influencia de este sobre la solubilidad.

Propiedades Químicas de interés de acuerdo a la forma farmacéutica a fabricar:

- Incompatibilidades: se revisaron monografías de cada una de las materias primas para conocer si los principios activos tenían incompatibilidad entre Si y con el vehículo que es una mezcla de Agua Purificada y Alcohol Etílico. No se encontraron incompatibilidades.
- Materiales de envase: este se seleccionó de los tipos de materiales disponibles, tomando en cuenta sus ventajas y desventajas respecto a la protección y que brindan al producto a contener y su manejo por el usuario

La información revisada, nos permite tener las bases de conocimientos necesarios para realizar el buen diseño de una formulación.

4.3.2. Atributos Críticos de Calidad

Estas son las características de diseño deseadas en la forma farmacéutica que se fabrica, las cuales son:

- Transparencia: Traslucida. ⁽¹⁰⁾
- Partículas extrañas: no debe poseer. ⁽¹⁰⁾
- Color: Incoloro. ⁽¹⁰⁾

Nota: estas tres características en conjunto forman lo que llamamos apariencia del producto.

- Olor: Suigeneris. ⁽⁵⁾
- pH: entre 2.00 y 3.00. ⁽¹⁰⁾
- Densidad: 0.900g/mL – 1.000g/mL. ⁽¹⁰⁾

4.3.3 Exploración ultravioleta

Determinación experimental de la longitud máxima de absorción de cada uno de los principios activos por espectrofotometría Ultravioleta Visible para corroborar la identidad de las materias primas adquiridas: Ácido Benzoico, Ácido Salicílico y Timol.

4.3.3.1 Materiales

Ver anexo N° 25.

4.3.3.2 Preparación de solución de ácido clorhídrico 0.1 N

Ver anexo N° 26.

4.3.3.3 Preparación de muestras

1. Se pesó en una Balanza Analítica Digital 0.5000g de Ácido Benzoico, Ácido Salicílico y Timol.
2. Cada una de las muestras se trató de la siguiente manera.
3. En un beaker de 30 mL se colocó la muestra se agregaron 25 mL de Alcohol Etilico de 90°, se agitó con un agitador de vidrio hasta su completa disolución.
4. Se transfirió a un balón volumétrico de 100.0 mL, luego al beaker de 30 mL se le hicieron dos lavados cada uno con un aproximado de 12 mL de

Alcohol Etílico de 90°, y estos se transfirieron al balón volumétrico de 100.0 mL. Y se agitó para una correcta incorporación de las soluciones.

5. Se llevó a volumen de 100.0 mL con solución de Ácido Clorhídrico 0.1 N y se homogenizó.
6. Se tomó una alícuota de 1.0 mL con una pipeta volumétrica, y se transfirió a un balón de 10.0 mL.
7. Se midió con una probeta de 10 mL, 5 mL de Alcohol Etílico de 90° y se agregó al balón de 10.0 mL del paso anterior, mezclar bien.
8. Se llevó a volumen de 10.0 mL con solución de Ácido Clorhídrico 0.1 N y se homogenizó.
9. Se tomó una alícuota de 1.0 mL con una pipeta volumétrica, y se transfirió a un balón de 25.0 mL.
10. Se midió con una probeta de 25 mL, 12 mL de Alcohol Etílico de 90° y se agregó al balón de 25.0 mL del paso anterior, mezclar bien.
11. Se llevó a volumen de 25.0 mL con solución de Ácido Clorhídrico 0.1 N y se homogenizó.
12. Se tomó una alícuota de 10.0 mL con una pipeta volumétrica, y se transfirió a un balón de 25.0 mL, mezclar bien.

13. Se llevó a volumen de 25.0 mL con solución de Ácido Clorhídrico 0.1N y se homogenizó.
14. Se utilizó como blanco la solución de Ácido Clorhídrico 0.1 N.
15. Se procedió a hacer la exploración espectrofotométrica en el rango Ultravioleta de longitud de onda de 200nm a 300nm para cada uno de los principios activos.

Se determinaron los máximos de absorción para cada uno de los principios activos en el rango de longitud de onda de 200nm a 300nm:

Tabla N° 1 Longitudes de onda de absorción máxima

Principio activo	Longitud de onda teórica	Longitud de onda experimental
Ácido Benzoico	230 nm	229.8 nm
Ácido Salicílico	236 nm	236.8 nm
Timol	272 nm	274.1 nm

La identificación de las materias primas se llevó a cabo comparando los máximos de absorción de cada uno de los principios activos así como los espectros obtenidos experimentalmente con respecto a los encontrados en la bibliografía. Ver anexos N° 16, 17 y 18.

4.3.4 Ensayo de las formulaciones

Se elaboró una formulación general de la Solución Antifúngica, considerando los rangos de las concentraciones en que poseen actividad antifúngica los principios activos Ácido Benzoico, Ácido Salicílico y Timol con la ayuda de información bibliográfica, obteniendo la formulación siguiente:

Tabla N° 2 Formulación General de la Solución Antifúngica

N°	Materia Prima	Concentración
1	Ácido Salicílico	1 - 10%
2	Ácido Benzoico	3 – 6%
3	Timol	0.1 - 0.5%
4	Alcohol Etilico de 90°	c.s.
5	Agua desmineralizada	c.s.p. 100 mL

Se elaboraron 8 formulaciones de la Solución Antifúngica, sobre la base de la preformulación las cuales se ensayaron sometándose al Proceso de Fabricación General, para obtener las soluciones, se evaluaron en base al cumplimiento de los Atributos Críticos de Calidad a través de los Controles en Proceso de: pH, densidad, transparencia, partículas extrañas, color y olor.

4.3.5 Selección de formulación idónea



Después de haber ensayado las 8 formulaciones se seleccionó una fórmula final de las que han cumplido con los Atributos Críticos de Calidad fisicoquímico.

4.3.6 Desarrollo de Proceso de Fabricación

Inicialmente se desarrolló un Proceso de Fabricación General, para la elaboración de todas las formulaciones que se ensayaron y se optimizó el Proceso de Fabricación para la formulación seleccionada.

4.3.6.1 Operaciones Generales de Fabricación

Tabla N° 3 Proceso General de Fabricación

 <p>TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA FQF - UES</p>	<p>UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA TECNOLOGIA FARMACÉUTICA Proceso General de Fabricación</p>	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Limpieza y sanitización del área de fabricación. Ver anexo N° 8. 2. Limpieza de cristalería. Ver anexo N° 9. 3. Pesar en balanza Semianalítica Digital: Ácido Benzoico, Ácido Salicílico, Timol. Ver anexo N° 10. 4. Calibrar un tanque con Agua Purificada a volumen de 100 mL (Beaker de 250mL) rotular como tanque “A” para la fase alcohólica. 5. Rotular otro tanque (Beaker de 250mL) como tanque “B” para la fase acuosa. 6. Pesar en Balanza Semianalítica Digital: Alcohol Etílico de 90° y Agua Purificada de acuerdo a la formula a ensayar. 7. Colocar en tanque “B” el Agua Purificada (fase acuosa). 8. Colocar en tanque “A” el Alcohol Etílico de 90°. 9. Incorporar al tanque “A”: Ácido Benzoico y agitar con multiagitador IKA RW 20, hasta completa disolución. (Tomar tiempo de agitación) 10. Agregar al tanque del paso 9: Ácido Salicílico y agitar con multiagitador IKA RW 20, hasta completa disolución. (Tomar tiempo de agitación) 11. Agregar al tanque del paso 9: Timol y agitar con multiagitador IKA RW 20, hasta completa disolución. (Tomar tiempo de agitación) 		

12. Incorporar parte de la fase acuosa (tanque "B") sobre la fase alcohólica (tanque "A") por las paredes del tanque y con agitación constante con multiagitador IKA RW 20. (Tomar tiempo de agitación)
13. Verificar incorporación de fases (transparencia) Ver anexo N° 4
14. Llevar a volumen con la mínima cantidad de Agua Purificada y agitar con multiagitador IKA RW 20 para homogenizar. (Tomar tiempo)
15. Realizar controles en proceso de:
 - pH. Ver anexo N°1.
 - Densidad. Ver anexo N°2.
 - Viscosidad. Ver anexo N°3.
 - Transparencia. Ver anexo N°4.
 - Partículas extrañas. Ver anexo N°5.
 - Color. Ver anexo N°6.
 - Olor. Ver anexo N°7.

Nota: no se especifican las cantidades de principios activos como de disolventes a utilizar porque estas varían en cada una de las formulas a ensayadas.

4.3.7 Optimización del Proceso de Fabricación

Se realizó sobre la fórmula idónea seleccionada que es la N° 3, para esto se evaluaron los parámetros operativos siguientes a Nivel de Laboratorio.

- Cantidad y tipo de tanques de fabricación disponibles. Ver anexo N° 27.
- Cantidad y tipo de agitadores con que se cuenta. Ver anexo N° 27.
- Orden de adición de los componentes.
- Revoluciones por minuto.
- Tiempos de agitación etc.

4.3.8 Almacenamiento de Granel

Se seleccionó el contenedor adecuado para Nivel de Laboratorio que son frascos de polietileno Terftalato de color ámbar con capacidad de 120 mL y para Escala Piloto se almacenó en envases de vidrio con capacidad de un galón de color ámbar. Ambos contenedores poseen las propiedades necesarias para proteger al producto durante el tiempo de almacenamiento, hasta el envasado primario.

4.3.8.1 Pruebas en producto a granel. (Controles en Proceso)

- pH.
- Densidad.
- Viscosidad
- Transparencia.
- Partículas extrañas.
- Color.
- Olor.

4.3.9 Envasado

Se seleccionó el envase primario en base a parámetros como:

- Protección contra luz, daños mecánicos.
- Compatibilidad de los materiales de construcción del envase con el producto a contener.
- El material del envase primario es polietileno de baja densidad, su sistema de cierre contiene un inserto y una tapa de rosca es hermético debido a que

Debe evitar la volatilización del vehículo hidroalcohólico de la solución antifúngica.

- El llenado se hace de forma manual utilizando Beakers de vidrio de 100 mL y probetas graduadas de 50 mL para medir el volumen a llenar en cada frasco.

4.4 Elaboración de Documentación

Una vez desarrollada la fórmula final, 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.
- Protocolo de Fabricación.
- Protocolo de Empaque.
- Diagrama de Flujo de Proceso de Manufactura.

CAPITULO V
RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS

5.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Para el diseño de una serie de fórmulas de Solución Antifúngica, se inició con una investigación bibliográfica, consultando libros oficiales y no oficiales, documentos, internet, etc., para la recopilación de toda la información de interés de las materias primas, generalidades de las soluciones, formas de elaboración, parámetros críticos, Controles en Proceso así como también se diseñaron los Atributos Críticos de Calidad que son las características deseadas que tenga el producto en este caso la solución. A continuación se muestran las formulaciones que se ensayaron en unidades de peso gramos (“g”), ejecutando el Proceso de Fabricación del granel de la Solución Antifúngica así como también el acondicionamiento de las soluciones obtenidas en envases de Polietileno Tereftalato de color ámbar de capacidad de 120 mL:

Tabla N° 4 Formulación de la Solución Antifúngica N° 1

N°	Materia Prima	Cantidad a pesar	Peso Real	%m/m	%m/v
1	Ácido Benzoico	5.000 g	5.002 g	5.46	5.00
2	Ácido Salicílico	2.250 g	2.25 g	2.45	2.25
3	Timol	0.500 g	0.517 g	0.56	0.52
4	Alcohol Etilico de 90°	33.000 g	33.100 g	34.23	33.10
5	Agua Purificada	55.600 g	55.830 g	57.74	55.83
			96.69 g	100.00 g	96.69 g

Ensayar la formulación N° 1, tenía el objetivo de fabricar una solución en base a la solubilidad teórica de cada uno de los principios activos: Ácido Benzoico, Ácido Salicílico y Timol en Alcohol Etilico de 90° y Agua Purificada que forman el vehículo hidroalcohólico, con las cantidades utilizadas de los componentes del vehículo hidroalcohólico se obtuvo una solución incolora, de olor suigeneris, transparente, sin partículas extrañas, de densidad de 0.9363 g/cm³, pH de 2.50

Que cumple con los Atributos Críticos de Calidad, cumpliéndose a conformidad el objetivo del ensayo.

Tabla N° 5 Formulación de la Solución Antifúngica N° 2

N°	Materia Prima	Cantidad a pesar	Peso Real	%m/m	%m/v
1	Ácido Benzoico	5.000 g	5.004 g	5.28	5.00
2	Ácido Salicílico	2.250 g	2.252 g	2.37	2.25
3	Timol	0.500 g	0.504 g	0.53	0.50
4	Alcohol Etílico de 90°	30.000 g	30.100 g	31.13	30.10
5	Agua Purificada	58.800 g	58.830 g	60.84	58.83
			96.69 g	100.15 g	96.69 g

El ensayo de la formulación N° 2 tenía el objetivo de variar las proporciones de Alcohol Etílico de 90° – Agua Purificada del vehículo hidroalcohólico para observar el comportamiento de la solubilidad de los componentes en la solución, disminuyendo la cantidad de Alcohol Etílico de 90° en el vehículo hidroalcohólico, obteniéndose una solución incolora, de olor suigeneris, transparente, sin partículas extrañas, con una densidad de 0.9368 g/cm³ y pH de 2.61 que cumple con los Atributos Críticos de Calidad cumpliéndose a conformidad el objetivo del ensayo de fabricar la solución con una cantidad menor de Alcohol Etílico de 90°.

Tabla N° 6 Formulación de la Solución Antifúngica N° 3

N°	Materia Prima	Cantidad a pesar	Peso Real	%m/m	%m/v
1	Ácido Benzoico	5.000 g	5.002 g	5.22	5.00
2	Ácido Salicílico	2.250 g	2.250 g	2.35	2.25
3	Timol	0.500 g	0.503 g	0.52	0.50
4	Alcohol Etílico de 90°	27.100 g	27.100 g	28.03	27.10
5	Agua Purificada	61.900 g	61.830 g	63.95	61.83
			96.68 g	100.07 g	96.68 g

El ensayo de la formulación N° 3 tenía el objetivo de variar las proporciones de Alcohol Etílico de 90° – Agua Purificada del vehículo hidroalcohólico para observar el comportamiento de la solubilidad de los componentes en la solución, disminuyendo la cantidad de Alcohol Etílico de 90° en el vehículo hidroalcohólico aún más que en el ensayo de la formulación N° 2 y aumentando la de Agua Purificada, obteniéndose una solución incolora, de olor suigeneris, transparente, sin partículas extrañas, densidad de 0.9592 g/cm³, pH de 2.54 que cumple con los Atributos Críticos de Calidad, cumpliéndose a conformidad el objetivo del ensayo de fabricar la solución con una cantidad menor de Alcohol Etílico de 90°.

Tabla N° 7 Formulación de la Solución Antifúngica N° 4

N°	Materia Prima	Cantidad a pesar	Peso Real	%m/m	%m/v
1	Ácido Benzoico	5.000 g	5.005 g	5.18	5.00
2	Ácido Salicílico	2.250 g	2.255 g	2.33	2.25
3	Timol	0.500 g	0.504 g	0.52	0.50
4	Alcohol Etílico de 90°	24.100 g	24.340 g	25.13	24.34
5	Agua Purificada	64.830g	64.750 g	66.85	64.75
			96.85 g	100.01 g	96.84 g

El ensayo de la formulación N° 4 tenía el objetivo de variar las proporciones de Alcohol Etílico de 90° y Agua Purificada del vehículo hidroalcohólico para observar el comportamiento de la solubilidad de los componentes en la solución, disminuyendo la cantidad de Alcohol Etílico de 90° aún más que en el ensayo de la formulación N° 3 y aumentando la de Agua Purificada, obteniéndose una solución que presenta incompatibilidades, de aspecto turbio con una coloración blanca, sin transparencia, sin partículas extrañas, densidad de 0.9624g/cm³, pH de 2.41 y que no cumple con los Atributos Críticos de Calidad, con este ensayo concluimos de que no se pueden usar estas

Proporciones de vehículo hidroalcohólico para fabricar una solución que tenga las características deseadas.

Tabla N° 8 Formulación de la Solución Antifúngica N° 5

N°	Materia Prima	Cantidad a pesar	Peso Real	%m/m	%m/v
1	Ácido Benzoico	6.000 g	6.003 g	6.50	6.00
2	Ácido Salicílico	3.000 g	3.011 g	3.26	3.01
3	Timol	0.500 g	0.517 g	0.56	0.52
4	Alcohol Etílico de 90°	34.750 g	34.750 g	37.12	34.75
5	Agua Purificada	49.850 g	49.850 g	52.94	49.85
			94.13 g	100.38 g	94.13 g

El ensayo N° 5 tenía como objetivo realizar una formulación con cantidades de Ácido Benzoico y Ácido Salicílico mayores, basadas en el ungüento de Whitfield, para observar el comportamiento de la solubilidad de los componentes variando la cantidad del vehículo hidroalcohólico y que es similar a la del ensayo N° 1 obteniéndose una solución incolora, de olor suigeneris, transparente, sin partículas extrañas, densidad de 0.9272g/cm^3 , pH de 2.36 que cumple con los Atributos Críticos de Calidad para el ensayo.

Tabla N° 9 Formulación de la Solución Antifúngica N° 6

N°	Materia Prima	Cantidad a pesar	Peso Real	%m/m	%m/v
1	Ácido Benzoico	6.000 g	6.002 g	6.33	6.00
2	Ácido Salicílico	3.000 g	3.001 g	3.17	3.00
3	Timol	0.500 g	0.503 g	0.53	0.50
4	Alcohol Etílico de 90°	31.750 g	31.900 g	33.86	31.90
5	Agua Purificada	52.850 g	52.800 g	56.05	52.80
			94.20 g	99.94g	94.20 g

El ensayo de la formulación N° 6 tenía como objetivo realizar una formulación con cantidades de Ácido Benzoico y Ácido Salicílico mayores, basadas en el ungüento de Whitfield, para observar el comportamiento de la solubilidad de los componentes con una variabilidad de vehículo hidroalcohólico similar a la del ensayo N° 2 obteniéndose una solución incolora, de olor suigeneris, transparente, sin partículas extrañas, densidad de 0.9383, pH de 2.31 y que cumple con los Atributos Críticos de Calidad para el ensayo.

Tabla N° 10 Formulación de la Solución Antifúngica N° 7

N°	Materia Prima	Cantidad a pesar	Peso Real	%m/m	%m/v
1	Ácido Benzoico	6.000 g	6.004 g	6.15	6.00
2	Ácido Salicílico	3.000 g	3.011 g	3.08	3.00
3	Timol	0.500 g	0.506 g	0.52	0.50
4	Alcohol Etilico de 90°	28.750 g	28.840 g	30.65	28.84
5	Agua Purificada	55.850g	55.730 g	59.23	55.73
			94.09 g	99.63 g	94.07 g

El ensayo de la formulación N° 7 tenía como objetivo realizar una formulación con cantidades de Ácido Benzoico y Ácido Salicílico mayores, basadas en el ungüento de Whitfield, para observar el comportamiento de la solubilidad de los componentes con una variabilidad de vehículo hidroalcohólico similar a la del ensayo N° 3 obteniéndose una solución incolora, de olor suigeneris, transparente, sin partículas extrañas, densidad de 0.9539 g/cm³, pH de 2.30 que cumple con los Atributos Críticos de Calidad del ensayo.

Tabla N° 11 Formulación de la Solución Antifúngica N° 8

N°	Materia Prima	Cantidad a pesar	Peso Real	%m/m	%m/v
1	Ácido Benzoico	6.000 g	6.013 g	6.38	6.01
2	Ácido Salicílico	3.000 g	3.004 g	3.20	3.00
3	Timol	0.500 g	0.510 g	0.54	0.51
4	Alcohol Etílico de 90°	25.750 g	25.600 g	27.24	25.60
5	Agua Purificada	58.850 g	58.850 g	62.62	58.85
			93.97 g	99.98 g	93.97g

El ensayo de la formula N° 8 tenía como objetivo realizar una formulación con cantidades de Ácido Benzoico y Ácido Salicílico mayores, basadas en el ungüento de Whitfield, Para ver el comportamiento de la solubilidad de los componentes con una variabilidad de vehículo hidroalcohólico igual a la del ensayo N° 4 obteniéndose una solución que presenta incompatibilidades, de aspecto turbio, coloración blanca, de olor suigeneris, transparente, sin partículas extrañas, densidad de 0.9593 g/cm³, pH de 2.25 que no cumple con los Atributos Críticos de Calidad del ensayo.

De las 8 formulaciones de la Solución Antifúngica ensayadas se seleccionó la formulación N° 3, ya que esta cumple con los Atributos Críticos de Calidad fisicoquímicos y es de viable fabricación.

Tabla N° 12 Fórmula seleccionada de Solución Antifúngica

N°	Materia Prima	Proveedor	Cantidad (g)	%m/m	%m/v
1	Ácido Benzoico	Capitol	5.002	5.22	5.00
2	Ácido Salicílico	Caribe	2.250	2.35	2.25
3	Timol	Capitol	0.503	0.52	0.50
4	Alcohol Etílico de 90°	Capitol	27.100	28.03	27.10
5	Agua Purificada	F.Q.F.	61.830	63.95	61.83
			96.68 g	100.07 g	96.68 g

A la formulación se le realizó un ajuste en la cantidad de Alcohol Etílico de 90° de 27.100 g a 28.000 g y esta es la que se expresa en la fórmula cualicuantitativa y la del Agua Purificada de 61.830 a 61.000 g.

Tabla N° 13 Fórmula seleccionada con cantidades ajustadas

N°	Materia Prima	Proveedor	Cantidad (g)	%m/m	%m/v
1	Ácido Benzoico	Capitol	5.002	5.22	5.00
2	Ácido Salicílico	Caribe	2.250	2.35	2.25
3	Timol	Capitol	0.503	0.52	0.50
4	Alcohol Etílico de 90°	Capitol	28.000	28.94	28.00
5	Agua Purificada	F.Q.F.	61.000	63.04	61.00
			96.75 g	100.07 g	96.75 g

Sobre esta formulación N° 3 con sus cantidades de vehículo hidroalcohólico ajustadas de la Solución Antifúngica, se ejecutó la Optimización del Proceso de Fabricación a Nivel de Laboratorio, el cual se realizó de la siguiente manera:

Se realizaron cinco pesadas en una Balanza Semianalítica marca Sartorius CP323S de las materias primas sólidas y cinco pesadas de las materias primas líquidas de la formulación N° 3 de la Solución Antifúngica.

Tabla N° 14. Pesadas de materias primas sólidas

Pesada N°	Ácido Benzoico	Ácido Salicílico	Timol
1	5.004 g	2.250 g	0.500 g
2	5.000 g	2.250 g	0.500 g
3	5.002 g	2.260 g	0.500 g
4	5.000 g	2.250 g	0.501 g
5	5.001 g	2.250 g	0.501 g

Tabla N° 15. Pesadas de materias primas líquidas

Pesada N°	Alcohol Etílico de 90°	Agua purificada
1	28.001 g	61.552 g
2	28.003 g	61.551 g
3	28.000 g	61.556 g
4	28.003 g	61.554 g
5	28.005 g	61.552 g

Se montó el equipo multiagitador IKA RW 20 (Ver anexo N° 27) en el siguiente orden, primero se anclo en su soporte, luego se le colocó un agitador de propela y se procedió a la ejecución de los ensayos de Optimización a Nivel de Laboratorio cuyo objetivo era evaluar como el tiempo total de fabricación se ve afectado. Los parámetros que se evaluaron fueron los siguientes:

- Orden de Adición.
- Velocidad de Agitación.
- Altura de Rodete.

Para la fabricación de la solución, el Laboratorio de Tecnología farmacéutica de la Facultad de Química y Farmacia cuenta con los siguientes equipos:

- Tanques de acero inoxidable de las siguientes capacidades 24 L, 99 L 149 L (con rodos). (Ver anexo N° 27).
- Agitador turbo de acero inoxidable (Ver anexo N° 27).
- Motor eléctrico monofásico que trabaja a 110 Voltios con una velocidad de 1720 RPM. En un soporte de acero inoxidable con rodos (Ver anexo N° 27).

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

Fórmula Cualicuantitativa

Es la que deriva de la fórmula seleccionada y expresa las cantidades de materias primas en porcentaje. Contiene un encabezado donde figura la Universidad de El Salvador, Facultad de Química y Farmacia, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica así como los logotipos correspondientes, 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 del producto así como también menciona a los proveedores de estas, también detalla la composición porcentual en m/m (masa sobre masa) y m/v (masa sobre volumen) y por último menciona los sectores involucrados y firmas.

Lista Maestra de Materias Primas

Contiene la información acerca de todas las materias primas utilizadas en un proceso de fabricación de un lote de producción, es decir las cantidades de cada una de las materias primas que se utilizaran en la fabricación de una cantidad determinada de producto. El documento de lista maestra de materias Primas contiene un encabezado que contiene la versión del documento, sustitución, vigencia, sector al que pertenece así como el logotipo de la

Facultad y el de Tecnología Farmacéutica también el nombre del documento y la mención de confidencialidad.

Esta además contiene un espacio para la codificación de cada materia prima, para el nombre de las materias primas a utilizar, cantidad en kilogramos, cantidad por frasco y composición porcentual. Por último tiene un espacio que corresponde a los departamentos involucrados, firmas y fechas.

Lista Maestra de Material de Empaque

Es un documento que tiene la información concerniente al material de empaque que se utilizará en el envasado de un producto a granel para determinado lote a fabricar, en esta figuran todos los artículos con un espacio para la codificación de cada uno de ellos así como su nombre, descripción y cantidad de cada uno de ellos para el empaque del producto.

La Lista Maestra de Material de Empaque contiene un encabezado que menciona la versión del documento, el remplazo, vigencia, el nombre del documento así como la mención de confidencialidad. El documento también hace mención del nombre del producto a fabricar, presentación, código de producto terminado, destino y unidades en caja de embalaje así como también un espacio de realizó y controló. También tiene una sección de materiales alternativos en caso de que hubiese, además de una sección de motivo de remplazo así como de departamentos involucrados, nombres, firmas y fechas.

Protocolo de Fabricación

Describe el proceso de fabricación del producto en este se encuentran todas las etapas involucradas en el proceso de fabricación desde la limpieza y

Sanitización del área de fabricación hasta el acondicionamiento a granel del producto. 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 formula a ensayar, cantidad y equivalencia de unidades, vigencia, firma y sus respectivos logos, también contiene una sección de pesada de materias primas, una sección del proceso de fabricación, observaciones y anexos.

Protocolo de Empaque

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

Diagrama de Flujo de Proceso Manufactura (Fabricación y Empaque) de la Solución Antifúngica

Este es un resumen el cual se presenta de manera gráfica en cuadros de todas las operaciones, Controles en Proceso y parámetros en la fabricación y empaque de la Solución Antifúngica que tiene un fin orientativo el cual es el orden en el que se llevan a cabo todas las actividades.

Nota: Los documentos creados no se muestran en esta obra 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.

A continuación se presentan los resultados obtenidos de los Controles en Proceso realizados a las ocho formulaciones ensayadas:

Tabla N° 16. Resultados de los Controles en Proceso

Formulación N°	CONTROLES EN PROCESO					
	Color	Olor	Transparencia	Partículas Extrañas	Densidad (g/cm ³)	pH
	LIMITES					
	Incoloro	Suigeneris	Traslucida	No debe poseer	0.900 – 1.000	2 – 3
	RESULTADOS					
1	Incoloro	Suigeneris	Transparente	Libre de partículas	0.9368	2.61
2	Incoloro	Suigeneris	Transparente	Libre de partículas	0.9396	2.50
3	Incoloro	Suigeneris	Transparente	Libre de partículas	0.9592	2.54
4	Blanco tenue	Suigeneris	Turbidez Blanca	Libre de partículas	0.9624	2.41
5	Incoloro	Suigeneris	Transparente	Libre de partículas	0.9272	2.36
6	Incoloro	Suigeneris	Transparente	Libre de partículas	0.9383	2.31
7	Incoloro	Suigeneris	Transparente	Libre de partículas	0.9539	2.30
8	Blanco tenue	Suigeneris	Turbidez Blanca	Libre de partículas	0.9593	2.25

El material para el acondicionamiento primario de la Solución Antifúngica que utilizaremos será el Polietileno de Baja Densidad de color natural (transparente) con un sistema de cierre rosca que funciona por compresión física, ya que es químicamente inerte, presenta barrera al vapor de agua, es flexible, compatible con alcohol, de bajo costo económico en comparación al vidrio y posee transparencia que permite ver el producto contenido en este y el material de envase primario de referencia que usaremos será el vidrio.



Fig. N° 7 Envase Primario de la Solución Antifúngica

CAPITULO VI
CONCLUSIONES

6.0 CONCLUSIONES

1. Para el desarrollo de la Fórmula de la Solución Antifúngica fue necesario diseñar 8 formulaciones a las cuales se les varió al vehículo hidroalcohólico las cantidades de Alcohol Etilico de 90° y Agua Purificada; a cada una de estas formulaciones se le realizó el Proceso de Fabricación y envasado y fueron evaluadas en base a los Atributos Críticos de Calidad diseñados para el producto y a partir de los resultados de la evaluación se eligió la que mejor cumplió estas características.
2. La selección de la formulación idónea se realizó en base al cumplimiento de los Atributos Críticos de Calidad y la elaboración más viable, a partir de las cuales se obtuvo una formulación N° 3 la cual cumplió con los Atributos Críticos de Calidad y se le llamo “formula seleccionada”. A esta fórmula seleccionada se le realizaron ajustes en cuanto a cantidades en los componentes del vehículo hidroalcohólico y finalmente es la fórmula que figura como fórmula cualicuantitativa.
3. Para desarrollar el Proceso de Fabricación General para la Solución Antifúngica y Escala Piloto, fue necesario tomar en cuenta ciertos parámetros: cantidad y tipo de tanques y agitadores, orden de adición de los componentes, tiempos de agitación (RPM) etc. Estos permitieron que el proceso fuera optimizado a Nivel de Laboratorio dando como resultado un Proceso de Fabricación de fácil ejecución, en un lapso de tiempo corto.
4. Para la generación de la documentación de Buenas Prácticas de Manufactura se desarrollaron una serie de documentos como Formula Cualicuantitativa, Lista Maestra de Materias Primas, Lista Maestra de

Material de Empaque, Protocolo de Fabricación, Protocolo de Empaque y Diagrama de Flujo de Manufactura de la Solución Antifúngica.

5. Los documentos generados son de soporte para la fabricación de la Solución Antifúngica ya que es una documentación formal acerca del Desarrollo del Producto para el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica en casos en los que se requiera producir un lote de dicha solución.
6. En cuanto a los Controles de Proceso realizados al producto, estos nos dieron la información necesaria para designar los parámetros con los que se controla las características deseadas en la Solución Antifúngica. Los cuales son: pH, Densidad, Viscosidad, Transparencia, Partículas Extrañas, Color y Olor.
7. En cuanto a la Viscosidad no fue posible determinarla experimentalmente ya que al realizar los ensayos su viscosidad fue demasiado baja y está fuera del rango de sensibilidad del viscosímetro que es de 15 a 2.000,000. De cP (Centipoises).

CAPITULO VII
RECOMENDACIONES

7.0 RECOMENDACIONES

1. Que en la fabricación del Lote Piloto de la Solución Antifúngica elaborado, el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica cuenta con un tanque de acero inoxidable de capacidad de 24 L, este es relativamente grande en comparación con la propela del multiagitador IKA RW 20, por lo que para generar la agitación necesaria hubo que aumentar las revoluciones por minuto de 240 a 550 rpm para generar la turbulencia necesaria para la satisfactoria disolución de las materias primas sólidas: ácido benzoico, ácido salicílico y timol, por lo que se recomienda la consecución de un tanque de acero inoxidable de menor capacidad (aproximadamente 10 L) o una propela de mayor tamaño.
2. Realizar el Control en Proceso de viscosidad con un spindle que sea el adecuado para este tipo de sustancias fluidas. Ya que no fue posible la determinación del valor de viscosidad de la Solución Antifúngica, debido a que esta presentó una viscosidad muy baja y no se cuenta con un spindle adecuado para realizar esta determinación.
3. Desarrollar y validar en futuras investigaciones una metodología de análisis para evaluar el contenido químico de cada principio activo: Ácido Benzoico, Ácido Salicílico y Timol contenidos en el producto Solución Antifúngica ya que no fue posible realizarlo debido a que no se contaba con el equipo y materiales necesarios para desarrollar dicho análisis.
4. Realizar a futuro los Estudios de Estabilidad respectivos para el producto Solución Antifúngica, ya que en este trabajo no fue posible realizarlos, debido a que no se contaba con las condiciones y equipos para desarrollar dicho

Análisis de modo que se logre determinar su estabilidad así como la idoneidad del material de envase primario para la Solución Antifúngica.

8.0 BIBLIOGRAFÍA

1. Amborabé B. Lessard P. Chollet J. Roblin G. Efectos antimicóticos del ácido salicílico y otros derivados del ácido benzoico hacia *Eutypa lata*: relación estructura actividad. *Plant Physiology and Biochemistry*. (Internet) 2003 mayo (acceso 21 de mayo de 2012); Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0981942802014705>.
2. Anthony C. David M. Widdop B. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in pharmaceutical, body fluid and postmortem material. Editorial Pharmaceutical Press. London. 2004 (3ª ed.), págs.
3. Billany M. Soluciones. En: Aulton M., Director. *Farmacología la Ciencia del Diseño de las Formas Farmacéuticas*. 2ª ed. Madrid: Elsevier; 2004. P. 309-322.
4. Borja J. Hernández S. Recopilación Bibliográfica de Materiales de Envase Primario, Secundario y Terciario, para las Formas Farmacéuticas Líquidas, Sólidas y Semisólidas. San Salvador, El Salvador, Centroamérica. Universidad de El Salvador; 2006 Pág. 46, 47, 48, 49, 50, 51, 118, 119.
5. Bruno M. Colombo. *Control of Physical Properties In Pharmaceuticals Forms*. Organizzazione editoriale Medico-Farmaceutica. Via edolo 42. 20125 Milano, Italy. 1976 (1ª ed.); 202.
6. Castaño M. Ruiz L. Vidal J. *Monografías Farmacéuticas*. Alicante: Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Provincia de Alicante.

7. Col.org.pe, Lusafetil solución (página principal en Internet), Lima, Perú: Col.org.pe: 2008 (Acceso 25 de mayo de 2012). Disponible en: <http://www.col.org.pe/biblio/plm/PLM/productos/40754.htm>.
8. COMIECO-XXIV. Anexo 3 de la Resolución N° 93-2002. Reglamento de Buenas Prácticas de Manufactura de la Industria Farmacéutica, Art. 2 (definiciones).
9. Gregorí B. Estructura y Actividad de los Antifúngicos. Rev. Cubana Farm. (Revista en Internet). 2005 febrero-marzo (Acceso 14 de junio de 2012) Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol39_2_05/far12205.pdf.
10. Gutiérrez A. Vanegas C. Propuesta de Adecuación de los Procedimientos Generales de Operación Estándar para Formas Farmacéuticas Fabricadas por Practicas de Laboratorio en la Catedra de Tecnología Farmacéutica I de La Facultad de Química y Farmacia. San Salvador, El Salvador, Centroamérica. Universidad de El Salvador; 2011. Pág. 121, 122, 123, 124, 125, 129, 130, 131, 132, 147,148, 151, 152, 153, 154,155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163.
11. International Conference of Harmonization. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Pharmaceutical Development Q8 (R2), 2009, pdf.
12. International conference of Harmonization. Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients Q7, 2001, pdf.

13. Lacico.com, Sanafitil Solución (página principal en Internet), Bogotá Colombia: Lacico.com: 2010 (Actualizada enero de 2012; acceso 25 de mayo de 2012). Disponible en: <http://www.lacico.com/cgi-bin/showproduct.asp?CODE=123456>.
14. Nairn J. G. soluciones, emulsiones, suspensiones y extractos. En: Alfonso R. Gennaro., Director. Remington Farmacia. 20^a ed. Buenos Aires: Panamericana; 2003. P. 838-874.
15. Plastivida. Boletín Técnico Informativo N° 16, Plásticos de Aplicación en el Campo de la Salud: Envases Farmacéuticos y Cosméticos. (Página principal en Internet) Buenos Aires, Argentina, Centro de Información técnica (Acceso 20 de septiembre de 2012); Disponible en: <http://plastivida.site40.net/boletines.htm>.
16. Rodríguez Soriano R. A., Monterrosa Fernández A. C., Galdámez R. M., Posada Granados E. Proyecto Solución Fungicida. Documentos del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador (San Salvador); 2011.
17. Rowe R.C. Sheskey P.J. Quinn M.E. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6a ed. London: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association; 2009. P. 61, 62,739,740.
18. The United States Pharmacopeial Convention. Farmacopea de los Estados Unidos de América USP 30. Formulario Nacional NF 25. 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852, Estados Unidos de América, 2007 (30^a ed.); Vol. 1: 360, 402.

19. Wells J. Preformulación Farmacéutica: Propiedades Fisicoquímicas de las Sustancias Farmacológicas. En: Aulton M., Director. Farmacia la Ciencia del Diseño de las Formas Farmacéuticas. 2^a ed. Madrid: Elsevier; 2004.114-140.

20. Williams L. Wilkins. Remington The Science and Practice of Pharmacy. 21a ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Company. 2005. 1070, 1080,1081, 1288, 1267.

GLOSARIO

- **Área limpia:** Área en la que puede ser debidamente controlado el número de partículas, gérmenes, humedad y temperatura. Los controles son ajustados para cada situación en general. ⁽⁸⁾

- **Buenas prácticas de manufactura:** Conjunto de normas y procedimientos relacionados entre sí destinados a garantizar que los productos farmacéuticos tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requeridas durante su periodo de vida útil. ⁽⁸⁾

- **Control de calidad:** Es la parte de las buenas prácticas de manufactura que se refiere al muestreo, especificaciones, metodología, procedimientos de organización, documentación y aprobación de tal forma que los materiales sean autorizados para su uso y los productos aprobados para su distribución y venta hasta que su calidad haya sido considerada satisfactoria. ⁽⁸⁾

- **Controles en proceso:** Medios por los cuales los procesos de manufactura son limitados, monitoreados o ajustados, de tal forma que exista una alta probabilidad de obtener un producto de calidad reproducible y homogénea. ⁽⁸⁾

- **Envase/empaque primario:** Es todo recipiente que tiene contacto directo con el producto, con la misión específica de protegerlo de su deterioro, contaminación o adulteración y facilitar su manipulación. También se designa como “envase”. ⁽⁸⁾

- **Envase/empaque secundario:** Es todo recipiente que tiene contacto con uno o más envases/empaques primario, con el objetivo de protegerlos y facilitar su comercialización hasta llegar al consumidor final. El envase/empaque secundario es usado habitualmente para agrupar en una sola unidad de expendio uno o varios envases/empaque primarios. ⁽⁸⁾

- **Especificaciones:** Es la descripción de cada material o sustancia que incluye la definición de sus principales propiedades y características, así como la descripción de todas las pruebas y análisis utilizados para determinar dichas propiedades. ⁽⁸⁾

- **Excipiente, vehículo o ingrediente inactivo:** Toda sustancia que se incluye en la formulación de los medicamentos y actúe como conservador o modificador de algunas de sus características, para favorecer su eficacia, seguridad, administración, estabilidad apariencia o aceptación. ⁽⁸⁾

- **Forma farmacéutica:** combinación de uno o más fármacos con otras sustancias químicas para administrar al organismo con el fin de alcanzar su acción terapéutica que facilite una adecuada dosificación, conservación y administración. ⁽⁸⁾

- **Limpieza:** Conjunto de procedimientos que tienen por objeto la eliminación de tierra, residuos, suciedad, polvo, grasa u otras materias objetables. ⁽⁸⁾

- **Manufactura (fabricación, producción):** Conjunto de operaciones o condiciones adecuadas necesarias para la producción y empaque de un determinado producto hasta llegar a su presentación final. ⁽⁸⁾

- **Materia Prima:** Sustancia activa o inactiva que se utiliza directamente para la producción de medicamentos. ⁽⁸⁾

- **Material de envase/empaque o de acondicionamiento:** Cualquier material empleado en el acondicionamiento de medicamentos, a excepción de los embalajes utilizados para el transporte o el envío. El material de acondicionamiento se clasifica en primario o secundario, según que esté o no en contacto directo con el producto. ⁽⁸⁾

- **Medicamento o producto farmacéutico:** Sustancia simple o compuesta, natural o sintética empleada para el diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades de los seres humanos o para modificar una función fisiológica de seres humanos. ⁽⁸⁾

- **Principio o ingrediente activo:** Toda sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifica por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamentos o ingredientes de un medicamento. ⁽⁸⁾

- **Procedimientos:** Descripción de las operaciones que deben realizarse, las precauciones que deben tomarse y las medidas que deben aplicarse relacionadas directa o indirectamente, con la fabricación de un medicamento. ⁽⁸⁾

- **Producto a granel:** Es el que se encuentra en su forma farmacéutica definitiva sin haberse empacado ni rotulado en los envases finales de distribución y comercialización. ⁽⁸⁾

- **Producto en proceso:** Es el que se encuentra en algunas de las fases intermedias de su proceso de manufactura, y que antecede a la forma farmacéutica definitiva. ⁽⁸⁾

- **Producto terminado:** Medicamento en la forma dosificada que se encuentra listo para su distribución y/o venta, conservación y administración al paciente. ⁽⁸⁾


- **Sanitización:** Conjunto de procedimientos que tienen por objeto la eliminación total de agentes patógenos. ⁽⁸⁾


ANEXOS


ANEXO N° 1

PROCEDIMIENTO DE CONTROL EN PROCESO:

DETERMINACION POTENCIOMETRICA DE PH ₍₁₀₎


	PROCEDIMIENTOS DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA TECNOLOGIA FARMACEUTICA		CODIGO: TF 116 PCP 007 02
			HOJA: 1 DE: 3
TITULO: PROCEDIMIENTO DE CONTROLES DE PRODUCTO FORMAS FARMACEUTICAS LIQUIDAS: pH			DEPARTAMENTO: PRODUCCION
VIGENTE DESDE: ENERO 2012	SUSTITUYE:	REVISION N°: 2	COPIA N°: 1
P.O.E. RELACIONADO:			FECHA APROBADO:
Índice			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Objetivo 2. Alcance 3. Responsabilidad de aplicación 4. Definiciones 5. Descripción <ol style="list-style-type: none"> 5.1 Material y Equipo 5.2 Determinación con tiras reactivas 5.3 Determinación Potenciométrica del pH 6. Registros (Anexo 6) 7. Referencia 8. Control de cambios (Anexo 3) 9. Anexos: Control de copias (Anexo 4) 			
1. Objetivo Detallar el procedimiento para la determinación de pH como control en proceso de producto terminado.			
2. Alcance Los estudiantes de Tecnología Farmacéutica son encargados de realizar estos controles en proceso.			
3. Responsabilidad de aplicación Todos los estudiantes son responsables de realizar estos controles en proceso para verificar el cumplimiento de las especificaciones del producto.			
REDACTADO POR:	VERIFICADO POR:	APROBADO POR:	

	PROCEDIMIENTOS DE OPERACIÓN ESTÁNDAR	
	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA TECNOLOGIA FARMACEUTICA	CODIGO: TF 116 PCP 007 02
	HOJA: 2	DE: 3
TITULO: PROCEDIMIENTO DE CONTROLES DE PRODUCTO FORMAS FARMACEUTICAS LIQUIDAS: pH		
<p>4. Definiciones</p> <p>pHmetro: Es un equipo que se utiliza para determinar la acidez o la alcalinidad que posee cada sustancia. El pH es una característica propia de cada producto, la sigla significa Potencial Hidrógeno. La escala de medición va desde cero (0) a catorce (14), conteniendo la escala de cero (0) a siete (7) todos los productos o sustancias identificadas como ácidos y la escala que va del siete (7) a catorce (14), las sustancias alcalinas o básicas; Siete (7) es el valor neutro (ni ácido, ni básico). ⁽⁴⁷⁾</p> <p>pH: es la medida de acidez o alcalinidad de una solución que puede definirse como el logaritmo inverso de la concentración de iones hidrogeno. ⁽⁴⁷⁾</p> <p>5. Descripción</p> <p>5.1 Material y Equipo</p> <ul style="list-style-type: none"> - Papel para medir el pH o tiras reactivas - Agua libre de CO₂ - pHmetro - Buffer pH = 4, pH = 7, pH = 9.2 ó 10 - Agitador de vidrio - Vaso de precipitado - Termómetro <p>5.2 Determinación con tiras reactivas:</p> <p>Las tiras reactivas, se utilizarán cuando la determinación del pH no requiera gran exactitud. Estas tiras reactivas serán capaces de determinar intervalos de pH lo más estrechos posibles.</p> <p>Procedimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La lectura para usar papel pH se realizará a la muestra problema sin previo tratamiento. Salvo excepciones, en cuyo caso se especificará en la correspondiente monografía, la preparación de la muestra. 		
REDACTADO POR:	VERIFICADO POR:	APROBADO POR:

	PROCEDIMIENTOS DE OPERACIÓN ESTÁNDAR	
	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA TECNOLOGIA FARMACEUTICA	CODIGO: TF 116 PCP 007 02
	HOJA: 3 DE: 3	
TITULO: PROCEDIMIENTO DE CONTROLES DE PRODUCTO FORMAS FARMACEUTICAS LIQUIDAS: pH		
<ul style="list-style-type: none"> - Introducir la varilla de vidrio en la muestra problema - Humedecer la tira reactiva de pH - Esperar el tiempo indicado en las instrucciones del fabricante y comparar el color de la tira reactiva, con los estándares de la caja de tiras - Anotar el resultado en la correspondiente guía de elaboración y control de registro. <p>5.3 Determinación potenciométrica del pH</p> <ul style="list-style-type: none"> - Encender el aparato. - Estandarizar el pHmetro como sigue a continuación a 25°C con los siguientes buffer pH = 4, 7, 9.2 ó 10. - Colocar los electrodos en buffer 4 ajustar según procedimiento. - Retirar los electrodos del buffer 4 hasta que se lea el valor correcto del buffer - Lavar y colocar los electrodos en buffer 7 ajustar. - Retirar el buffer 7 hasta que se lea el valor correcto del buffer. - Lavar y colocar los electrodos en buffer 9.2 ó 10. - Retirar el buffer 9.2 ó 10 hasta que se lea el valor correcto del buffer . - Enjuagar el electrodo con agua destilada (libre de CO₂). - En un vaso de precipitado, colocar 30 mL de la muestra. - Llevar la muestra a temperatura de 25°C ± 2°C. - Leer el pH de la muestra. <p>6. Registro Aplica (Anexo 6)</p> <p>7. Referencia Trabajo de Graduación Recopilación de pruebas físicas no oficiales para el control de calidad de medicamentos</p> <p>8. Control de cambios (Anexo 3)</p> <p>9. Anexos: Cuadro Control de Copias (Anexo 4)</p>		
REDACTADO POR:	VERIFICADO POR:	APROBADO POR:

ANEXO N° 2

PROCEDIMIENTO DE CONTROL EN PROCESO: DENSIDAD ⁽¹⁰⁾

	PROCEDIMIENTOS DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA TECNOLOGIA FARMACEUTICA		CODIGO: TF 116 PCP 006 02
			HOJA: 1 DE: 3
TITULO: PROCEDIMIENTO DE CONTROLES DE PRODUCTO FORMAS FARMACEUTICAS LIQUIDAS: DENSIDAD			DEPARTAMENTO: PRODUCCION
VIGENTE DESDE: ENERO 2012	SUSTITUYE:	REVISION N°: 2	COPIA N°: 1
P.O.E. RELACIONADO:			FECHA APROBADO:
Índice			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Objetivo 2. Alcance 3. Responsabilidad de aplicación 4. Definiciones 5. Descripción <ol style="list-style-type: none"> 5.1 Material y Equipo 5.2 Procedimiento de Operación 6. Registros (Anexo 6) 7. Referencia 8. Control de cambios (Anexo 3) 9. Anexos: Control de copias (Anexo 4) 			
1. Objetivo Detallar el procedimiento de Densidad como control en proceso de producto terminado.			
2. Alcance Los estudiantes de Tecnología Farmacéutica son encargados de realizar estos controles en proceso.			
3. Responsabilidad de aplicación Todos los estudiantes son responsables de realizar estos controles en proceso para verificar el cumplimiento de las especificaciones del producto.			
REDACTADO POR:	VERIFICADO POR:	APROBADO POR:	



PROCEDIMIENTOS DE OPERACIÓN ESTÁNDAR

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA
TECNOLOGIA FARMACEUTICA

CODIGO: TF 116 PCP 006 02

HOJA: 2 DE: 3

TITULO: PROCEDIMIENTO DE CONTROLES DE PRODUCTO FORMAS FARMACEUTICAS LIQUIDAS: DENSIDAD

4. Definiciones

Densidad: (ρ) es una magnitud referida a la cantidad de masa contenida en un determinado volumen. ⁽⁴⁷⁾

5. Descripción:

5.1 Material y Equipo

- Balanza
- Probeta
- Picnómetro
- Agitador de Vidrio

5.2 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 vacío) gramos
- Se llena el matracito completamente con agua destilada hasta casi rebosar y se tapa con la pieza que tiene la señal de enrase o aforo. El nivel del agua 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 agua que queda por encima de la señal de aforo, dejándolo perfectamente enrasado.
- Pesarse el picnómetro con el agua destilada y se anota el peso a continuación: Masa del picnómetro con agua destilada: gramos.
- Vaciar el picnómetro, enjuagarlo por dentro un par de veces con un poco de líquido problema.
- Llenar el picnómetro con el líquido problema hasta hacerlo casi rebosar, y como en el caso anterior con agua destilada, secarlo por fuera y enrasarlo perfectamente.

REDACTADO POR:

VERIFICADO POR:

APROBADO POR:



PROCEDIMIENTOS DE OPERACIÓN ESTÁNDAR

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA
TECNOLOGIA FARMACEUTICA

CODIGO: TF 116 PCP 006 02

HOJA: 3 DE: 3

TITULO: PROCEDIMIENTO DE CONTROLES DE PRODUCTO FORMAS FARMACEUTICAS LIQUIDAS: DENSIDAD

- Pesar el picnómetro con el líquido problema y anotar el peso a continuación: Masa del picnómetro con el líquido problema: gramos.
- Aplicar la fórmula de la densidad relativa al agua: Densidad :

$$\text{Densidad del líquido} = \frac{\text{Masa picnómetro con líquido} - \text{Masa picnómetro vacío}}{\text{Masa picnómetro con agua} - \text{Masa picnómetro vacío}}$$

6. Registros

Aplica (Anexo6)

7. Referencia

Trabajo de Graduación Recopilación de pruebas físicas no oficiales para el control de calidad de medicamentos

8. Control de cambios (Anexo 3)

9. Anexos

Cuadro Control de Copias (Anexo 4)


REDACTADO POR:


VERIFICADO POR:


APROBADO POR:

ANEXO N°3

PROCEDIMIENTO DE CONTROL EN PROCESO: VISCOSIDAD ⁽¹⁰⁾


	PROCEDIMIENTOS DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA TECNOLOGIA FARMACEUTICA		CODIGO: TF 116 PCP 004 02 HOJA: 1 DE: 3
TITULO: PROCEDIMIENTO DE CONTROLES DE PRODUCTO FORMAS FARMACEUTICAS LIQUIDAS: VISCOSIDAD			DEPARTAMENTO: PRODUCCION
VIGENTE DESDE: ENERO 2012	SUSTITUYE:	REVISION N°: 2	COPIA N°: 1
P.O.E. RELACIONADO:			FECHA APROBADO:
Índice			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Objetivo 2. Alcance 3. Responsabilidad de aplicación 4. Definiciones 5. Descripción <ol style="list-style-type: none"> 5.1 Material y Equipo 5.2 Procedimiento de Operación 6. Registros (Anexo 6) 7. Referencia 8. Control de cambios (Anexo 3) 9. Anexos <ol style="list-style-type: none"> Control de copias (Anexo 4) 			
1. Objetivo Detallar el proceso para la determinación de viscosidad como control en proceso de producto terminado.			
2. Alcance Los estudiantes de Tecnología Farmacéutica son encargados de realizar estos controles en proceso.			
3. Responsabilidad de aplicación Todos los estudiantes son responsables de realizar estos controles en proceso para verificar el cumplimiento de las especificaciones del producto.			
REDACTADO POR:	VERIFICADO POR:	APROBADO POR:	


	PROCEDIMIENTOS DE OPERACIÓN ESTÁNDAR	
	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA TECNOLOGIA FARMACEUTICA	CODIGO: TF 116 PCP 004 02
	HOJA: 2	DE: 3
TITULO: PROCEDIMIENTO DE CONTROLES DE PRODUCTO FORMAS FARMACEUTICAS LIQUIDAS: VISCOSIDAD		
<p>4. Definiciones</p> <p>Viscosidad: Es la propiedad de un líquido íntimamente relacionado con la resistencia al flujo, esta definida en términos de la fuerza requerida para mover un plano de superficie colocado sobre otro, bajo condiciones específicas cuando el espacio entre ambas superficies es llenado por el líquido en cuestión. Puede ser considerado como una propiedad relativa donde el agua es el material de referencia y todas las viscosidades son expresadas en términos de viscosidad a 20°C. (47)</p> <p>5. Descripción</p> <p>5.1 Material y Equipo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Viscosímetro - Vaso de precipitado <p>5.1 Procedimiento de Operación</p> <ul style="list-style-type: none"> - En un beaker de 250 mL colocar la muestra del lote que se analizara y seleccionar el espin a utilizar - Conectar el espin al eje rotatorio del aparato, sostener el eje con una mano al conectar el espin para evitar problemas en su alineación - Colocar la muestra a analizar en un beaker de tamaño adecuado de acuerdo al número de espin utilizado - Introducir el espin cuidadosamente dentro del fluido, hasta que este alcance el nivel marcado (con un espin grueso tipo disco es a veces necesario inclinar el instrumento levemente mientras que se sumerge para evitar atrapar burbujas de aire en su superficie) - Nivelar el viscosímetro utilizando el nivel de burbuja de aire incluido en el aparato para este fin 		
REDACTADO POR:	VERIFICADO POR:	APROBADO POR:

	PROCEDIMIENTOS DE OPERACIÓN ESTÁNDAR	
	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA TECNOLOGIA FARMACEUTICA	CODIGO: TF 116 PCP 004 02 HOJA: 3 DE: 3
TITULO: PROCEDIMIENTO DE CONTROLES DE PRODUCTO FORMAS FARMACEUTICAS LIQUIDAS: VISCOSIDAD		
<ul style="list-style-type: none"> - Presionar el embrague y accionar el motor del viscosímetro, soltar el embrague y permitir que el dial rote hasta que el indicador se estabilice en una posición fija respecto al dial. - El tiempo requerido para la estabilización dependerá de la velocidad a la cual el espin rota (a velocidades sobre 4 rpm será generalmente de 20 – 30 segundos y a velocidades mas bajas puede tomar el tiempo requerido para una revolución del dial) - Para detener el dial en el punto correcto a velocidades altas es necesario presionar el embrague y accionar el interruptor del motor para parar el instrumento observando el indicador - Presionar el viscosímetro con el embrague todavía presionado para llevar a cabo las lecturas y luego liberarlo - Obtener el valor de la viscosidad de la muestra - La viscosidad del material de prueba puede fácilmente ser obtenido consultando el factor provisto en el viscosímetro para este fin <p>6. Registros Aplica (Anexo 6)</p> <p>7. Referencia Trabajo de Graduación Recopilación de pruebas físicas no oficiales para el control de calidad de medicamentos</p> <p>8. Control de cambios (Anexo 3)</p> <p>9. Anexos Cuadro Control de Copias (Anexo 4)</p>		
REDACTADO POR:	VERIFICADO POR:	APROBADO POR:

ANEXO N° 4


PROCEDIMIENTO DE CONTROL EN PROCESO: TRANSPARENCIA ⁽¹⁰⁾

	PROCEDIMIENTOS DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA TECNOLOGIA FARMACEUTICA		CODIGO: TF 116 PCP 003 02
		HOJA: 1	DE: 2
TITULO: PROCEDIMIENTO DE CONTROLES DE PRODUCTO FORMAS FARMACEUTICAS LIQUIDAS: TRANSPARENCIA		DEPARTAMENTO: PRODUCCION	
VIGENTE DESDE: ENERO 2012	SUSTITUYE:	REVISION N°: 2	COPIAN°: 1
P.O.E. RELACIONADO:			FECHA APROBADO:
Índice			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Objetivo 2. Alcance 3. Responsabilidad de aplicación 4. Definiciones 5. Descripción <ol style="list-style-type: none"> 5.1 Material y Equipo 5.2 Procedimiento de Operación 6. Registros (Anexo 6) 7. Referencia 8. Control de cambios (Anexo 3) 9. Anexos: Control de copias (Anexo 4) 			
1. Objetivo Detallar el proceso que se debe realizar para la determinación de la transparencia como control en proceso de producto terminado.			
2. Alcance Para los encargados de realizar todos los controles en proceso de productos elaborado en el laboratorio de la cátedra de Tecnología Farmacéutica.			
3. Responsabilidad de aplicación Todos los estudiantes que elaboren un producto deben tener la responsabilidad de verificar este tipo de control.			
REDACTADO POR:	VERIFICADO POR:	APROBADO POR:	

	PROCEDIMIENTOS DE OPERACIÓN ESTÁNDAR	
	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA TECNOLOGIA FARMACEUTICA	CODIGO: TF 116 PCP 003 02
	HOJA: 2	DE: 2
TITULO: PROCEDIMIENTO DE CONTROLES DE PRODUCTO FORMAS FARMACEUTICAS LIQUIDAS: TRANSPARENCIA		
<p>4. Definiciones</p> <p>Transparencia: Traslúcido, del cuerpo a través del cual puede verse claramente los objetos. (47)</p> <p>5. Descripción</p> <p>5.1 Material y Equipo</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vaso de precipitado <p>5.2 Procedimiento de Operación</p> <ul style="list-style-type: none"> - Seleccionar un tamaño de muestra adecuado para el lote a analizar o durante el proceso de producción - Verter el contenido de un frasco en un beaker de capacidad adecuada al volumen del producto - Observar a luz natural - El líquido debe observarse límpido, transparente y sin turbidez <p>6. Registros</p> <p>Aplica (Anexo 6)</p> <p>7. Referencia</p> <p>Trabajo de Graduación Recopilación de pruebas físicas no oficiales para el control de calidad de medicamentos</p> <p>8. Control de cambios (Anexo 3)</p> <p>9. Anexos Cuadro Control de Copias (Anexo 4)</p>		
REDACTADO POR:	VERIFICADO POR:	APROBADO POR:

ANEXO N° 5

**PROCEDIMIENTO DE CONTROL EN PROCESO: PARTICULAS
EXTRAÑAS ⁽¹⁰⁾**

	PROCEDIMIENTOS DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA TECNOLOGIA FARMACEUTICA		CODIGO: TF 116 PCP 005 02
			HOJA: 1 DE: 2
TITULO: PROCEDIMIENTO DE CONTROLES DE PRODUCTO FORMAS FARMACEUTICAS LIQUIDAS: PARTICULAS EXTRAÑAS			DEPARTAMENTO: PRODUCCION
VIGENTE DESDE: ENERO 2012	SUSTITUYE:	REVISION N°: 2	COPIA N°: 1
P.O.E. RELACIONADO:			FECHA APROBADO:
Índice			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Objetivo 2. Alcance 3. Responsabilidad de aplicación 4. Definiciones 5. Descripción <ol style="list-style-type: none"> 5.1 Material y Equipo 5.2 Procedimiento de Operación 6. Registros (Anexo 6) 7. Referencia 8 Control de cambios (Anexo 3) 9 Anexos: Control de copias (Anexo 4) 			
<p>1. Objetivo Detallar el procedimiento de Partículas Extrañas como control en proceso de producto terminado.</p> <p>2. Alcance Los estudiantes de Tecnología Farmacéutica son encargados de realizar estos controles en proceso.</p> <p>3. Responsabilidad de aplicación Todos los estudiantes son responsables de realizar estos controles en proceso para verificar el cumplimiento de las especificaciones del producto.</p>			
REDACTADO POR:	VERIFICADO POR:	APROBADO POR:	



PROCEDIMIENTOS DE OPERACIÓN ESTÁNDAR

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA
TECNOLOGIA FARMACEUTICA

CODIGO: TF 116 PCP 005 02

HOJA: 2 DE: 2

**TITULO: PROCEDIMIENTO DE CONTROLES DE PRODUCTO
FORMAS FARMACEUTICAS LIQUIDAS: PARTICULAS EXTRAÑAS**

4. Definiciones

Partículas extrañas: cuerpos extraños son todas las partículas extrañas que pueden encontrarse en un fluido o en una forma farmacéutica en polvo y ser consideradas como elementos impuros. (47)

5. Descripción

5.1 Material y Equipo

- Vaso de precipitado
- Agitador

5.2 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

6. Registros

Aplica (Anexo 6)

7. Referencia

Trabajo de Graduación Recopilación de pruebas físicas no oficiales para el control de calidad de medicamentos

8. Control de cambios (Anexo 3)

9. Anexos

Cuadro Control de Copias (Anexo 4)


REDACTADO POR:


VERIFICADO POR:

APROBADO POR:

ANEXO N° 6

PROCEDIMIENTO DE CONTROL EN PROCESO: COLOR ⁽¹⁰⁾

	PROCEDIMIENTOS DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA TECNOLOGIA FARMACEUTICA		CODIGO: TF 116 PCP 001 02
			HOJA: 1 DE: 2
TITULO: PROCEDIMIENTO DE CONTROLES DE PRODUCTO FORMAS FARMACEUTICAS LIQUIDAS: COLOR			DEPARTAMENTO: PRODUCCION
VIGENTE DESDE: ENERO 2012	SUSTITUYE:	REVISION N°: 2	COPIA N°: 1
P.O.E. RELACIONADO:			FECHA APROBADO:
Índice			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Objetivo 2. Alcance 3. Responsabilidad de aplicación 4. Definiciones 5. Descripción <ol style="list-style-type: none"> 5.1 Material y Equipo 5.2 Procedimiento de Operación 6. Registros (Anexo 6) 7. Referencia 8. Control de cambios (Anexo 3) 9. Anexos <ol style="list-style-type: none"> Control de copias (Anexo 4) 			
1. Objetivo Detallar los pasos a seguir para la determinación de color como control en proceso de las formas farmacéuticas líquidas.			
2. Alcance Este proceso debe ser realizado por todos los estudiantes que necesiten efectuar estos controles en proceso.			
3. Responsabilidad de aplicación Todos los estudiantes que efectúen la fabricación de un producto tienen la responsabilidad de realizar los controles en proceso.			
REDACTADO POR:	VERIFICADO POR:	APROBADO POR:	

	PROCEDIMIENTOS DE OPERACIÓN ESTÁNDAR	
	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA TECNOLOGIA FARMACEUTICA	CODIGO: TF 116 PCP 001 02
	HOJA: 2	DE: 2
TITULO: PROCEDIMIENTO DE CONTROLES DE PRODUCTO FORMAS FARMACEUTICAS LIQUIDAS: COLOR		
<p>4. Definiciones</p> <p>Color: Percepción visual que se genera en algunas formas farmacéuticas para tener un mejor efecto estético, mayor identificación, enmascaramiento, entre otros. (47)</p> <p>5. Descripción</p> <p>5.1 Material y Equipo</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tubos de comparación - Fuente de luz blanca <p>5.2 Procedimiento de Operación</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>6. Registros</p> <p>Aplica (Anexo 6)</p> <p>7. Referencia</p> <p>Trabajo de Graduación Recopilación de pruebas físicas no oficiales para el control de calidad de medicamentos</p> <p>8. Control de cambios (Anexo 3)</p> <p>9. Anexos</p> <p>Cuadro Control de Copias (Anexo 4)</p>		
REDACTADO POR: 	VERIFICADO POR: 	APROBADO POR:


ANEXO N° 7

PROCEDIMIENTO DE CONTROL EN PROCESO: OLOR ⁽⁵⁾

- Preparar las soluciones de referencia.
- Recortar tiras de papel para hacer la comparación.
- Colocar las tiras de papel en cada una de las soluciones de referencia.
- Comparar el olor de cada una de las soluciones de referencia con la solución de muestra.

ANEXO N° 8

**PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN DEL ÁREA DE
FABRICACIÓN ⁽¹⁰⁾**

	PROCEDIMIENTOS DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA TECNOLOGIA FARMACEUTICA		CODIGO: TF 116 PPG 003 02
			HOJA: 1 DE: 3
TITULO: PROCEDIMIENTO GENERAL DE LIMPIEZA Y SANITIZACION DEL AREA DE FABRICACION			DEPARTAMENTO: PRODUCCION
VIGENTE DESDE: ENERO 2012	SUSTITUYE:	REVISION N°: 2	COPIA N°: 1
P.O.E. RELACIONADO:			FECHA APROBADO:
<p>Índice</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Objetivo 2. Alcance 3. Responsabilidad de aplicación 4. Definiciones 5. Descripción <ol style="list-style-type: none"> 5.1 Descripción del área 5.2 Procedimiento general 6. Registros 7. Control de cambios (Anexo 3) 8. Anexos: Control de copias (Anexo 4) <p>1. Objetivo</p> <p>Detallar los requisitos generales de limpieza y sanitización del área de producción para así eliminar cualquier agente contaminante que pueda ejercer algún efecto en nuestro producto, evitar contaminaciones cruzadas o la posibilidad de una contaminación microbiana.</p>			
REDACTADO POR:	VERIFICADO POR:	APROBADO POR:	



PROCEDIMIENTOS DE OPERACIÓN ESTÁNDAR

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA
TECNOLOGIA FARMACEUTICA

CODIGO: TF 116 PPG 003 02

HOJA: 2 DE: 3

TITULO: PROCEDIMIENTO GENERAL DE LIMPIEZA Y SANITIZACION DEL AREA DE FABRICACION

2. Alcance

Este procedimiento se aplica para todos aquellos estudiantes que se encuentren involucrados en la limpieza del área de producción.

3. Responsabilidad de aplicación

Es responsabilidad de todos los estudiantes el conocer los procesos de limpieza y sanitización de área así como también que las áreas se mantengan de esta forma durante toda la práctica.

4. Definiciones

- **Desinfección:** reducción del número de microorganismos a un nivel que no dé lugar a contaminación del producto, mediante agentes químicos, métodos físicos o ambos, higiénicamente satisfactorios. Generalmente no mata las esporas.
- **Limpieza:** conjunto de procedimientos que tienen por objeto la eliminación de tierra, residuos, suciedad, polvo, grasa u otras materias objetables.
- **Sanitización:** conjunto de procedimientos que tienen por objeto la eliminación total de agentes patógenos.⁽⁶³⁾

5. Descripción

5.1 Descripción del área:

Superficie de la mesa de fabricación.

5.2 Material y Equipo

- Papel toalla (de color blanco y que no desprenda fibra y mota)
- Solución de Texapón al 2%
- Solución de Cloruro de Benzalconio al 2 %
- Vaso de precipitado de 25 mL, probeta de 10 mL

REDACTADO POR:

VERIFICADO POR:

APROBADO POR:



PROCEDIMIENTOS DE OPERACIÓN ESTÁNDAR

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

CODIGO: TF 116 PPG 003 02

HOJA: 3 DE: 3

TITULO: PROCEDIMIENTO GENERAL DE LIMPIEZA Y SANITIZACION DEL AREA DE FABRICACION

- Esponja
- Guantes de látex
- Agua desmineralizada

5.3 Procedimiento general: (Utilizar guantes)

- Limpiar el área de trabajo con papel toalla para eliminar restos de producto o polvo adheridos a la superficie y zonas anexas al área de trabajo.
- Diluir 5.0 mL de detergente o solución de texapón N-70 al 2% en 5.0 mL de agua desmineralizada y agitar con agitador de vidrio para homogenizar la solución. Agregar la solución sobre la superficie de la mesa y limpiar con una esponja mediante movimiento circular hasta remover la suciedad.
- Limpiar el área con papel toalla para retirar el detergente.
- Sanitizar el área disolviendo 5.0 mL de solución de cloruro de benzalconio al 2% en 5.0 mL de agua desmineralizada. Con una esponja distribuir la solución sobre la superficie de la mesa y dejar por 20 minutos.
- Retirar los restos de solución con papel toalla.
- Al iniciar la producción hay que comprobar que la limpieza sea la adecuada.

6. Registros

Aplica (Anexo 6)

7. Control de Cambios (Anexo3)

8. Anexos: Control de copias (Anexo 4)


REDACTADO POR:

VERIFICADO POR:

APROBADO POR:

ANEXO N° 9

PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA DE CRISTALERÍA ⁽¹⁰⁾

	PROCEDIMIENTOS DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA TECNOLOGIA FARMACEUTICA		CODIGO: TF 116 PPG 004 02
			HOJA: 1 DE: 2
TITULO: PROCEDIMIENTO GENERAL DE LAVADO DE CRISTALERIA			DEPARTAMENTO: PRODUCCION
VIGENTE DESDE: ENERO 2012	SUSTITUYE:	REVISION N°: 2	COPIA N°: 1
P.O.E. RELACIONADO:			FECHA APROBADO:
<p>Índice</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Objetivo 2. Alcance 3. Responsabilidad de aplicación 4. Definiciones 5. Descripción <ol style="list-style-type: none"> 5.1 Descripción del material 5.2 Procedimiento general 6. Registros 7. Control de cambios (Anexo 3) 8. Anexos: Control de copias (Anexo 4) <p>1. Objetivo</p> <p>Detallar de una forma clara los procesos que se deben de seguir para el lavado de cristalería para así poder eliminar cualquier tipo de agente contaminante que pueda alterar el producto a realizar.</p> <p>2. Alcance</p> <p>Estos procesos se aplican a toda la cristalería que se utiliza dentro del laboratorio.</p> <p>3. Responsabilidad de aplicación</p> <p>Los procedimientos de lavado de cristalería deben de aplicarlos todos los estudiantes que se vean relacionados con estas actividades.</p>			
REDACTADO POR:	VERIFICADO POR:	APROBADO POR:	



PROCEDIMIENTOS DE OPERACIÓN ESTÁNDAR

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA
TECNOLOGIA FARMACEUTICA

CODIGO: TF 116 PPG 004 02

HOJA: 2 DE: 2

TITULO: PROCEDIMIENTO GENERAL DE LAVADO DE CRISTALERIA

4. Definiciones

- **Limpieza:** conjunto de procedimientos que tienen por objeto la eliminación de tierra, residuos, suciedad, polvo, grasa u otras materias objetables. (47)

5. Descripción

5.1 Descripción del material

Cristalería de laboratorio se le considera a todos los utensilios que se utilizan para la elaboración de un producto así como ejemplo, podemos mencionar: espátulas, probetas, vasos de precipitados, vidrios de reloj, agitadores de vidrio, entre otros.

5.2 Material

- Mascón, cepillo, detergente
- Agua potable, agua desmineralizada
- Papel toalla (blanco)

5.3 Procedimiento general:

- Enjuagar el material con agua potable, con el fin de eliminar restos de producto adheridos a la superficie.
- Hacer una pequeña solución de detergente al 2% y verter poco a poco sobre el material y frotar ya sea con un mascón o con el cepillo dependiendo de lo que se este lavando, remover toda la suciedad del material tanto por fuera como por dentro de este.
- Proceder a enjuagar con cantidad suficiente de agua hasta que se extraiga por completo la solución jabonosa.
- Enjuagar con agua destilada y secar el material con papel toalla.
- Identificar de una forma correcta el material limpio mediante una etiqueta.

6. Registros

Aplica (Anexo 6)

7. Control de cambios (Anexo 3)

8. Anexos: Control de copias (Anexo 4)


REDACTADO POR:

VERIFICADO POR:

APROBADO POR:

ANEXO N° 10

PROCEDIMIENTO DE PESADA DE MATERIAS PRIMAS ⁽¹⁰⁾

	PROCEDIMIENTOS DE OPERACIÓN ESTÁNDAR		
	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA TECNOLOGIA FARMACEUTICA		CODIGO: TF 116 POF 002 02
			HOJA: 1 DE: 4
TITULO: PROCEDIMIENTO DE OPERACIONES FARMACEUTICAS: PESADA DE MATERIAS PRIMAS			DEPARTAMENTO: PRODUCCION
VIGENTE DESDE: ENERO 2012	SUSTITUYE:	REVISION N°: 2	COPIA N°: 1
P.O.E. RELACIONADO:			FECHA APROBADO:
<p>Índice</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Objetivo 2. Alcance 3. Responsabilidad de aplicación 4. Definiciones 5. Descripción <ol style="list-style-type: none"> 5.1 Material y equipo 5.2 Entorno y requisitos previos 5.3 Desarrollo de la operación de pesada 5.4 Limpieza 6. Registros 7. Control de cambios (Anexo 3) 8. Anexos: Cuadro Control de copias (Anexo 4) <p>1. Objetivo</p> <p>Establecer los procedimientos a seguir para la pesada de materias primas.</p> <p>2. Alcance</p> <p>El procedimiento de pesada de materia prima debe de ser ejecutado por aquellos estudiantes que estén vinculados en esta etapa de producción, este proceso debe de realizarse con la presencia de un testigo (otro estudiante) para que pueda asegurarse que se pesaron las cantidades correctas y establecidas en la orden de producción.</p>			
REDACTADO POR:	VERIFICADO POR:	APROBADO POR:	



PROCEDIMIENTOS DE OPERACIÓN ESTÁNDAR

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA
TECNOLOGIA FARMACEUTICA

CODIGO: TF 116 POF 002 02

HOJA: 2 DE: 4

TITULO: PROCEDIMIENTO DE OPERACIONES FARMACEUTICAS: PESADA DE MATERIAS PRIMAS

3. Responsabilidad de aplicación

Los estudiantes que estén involucrados en estos procesos tienen la responsabilidad de pesar las cantidades correctas de cada una de las materias primas a utilizar según las especificaciones de la orden de producción.

4. Definiciones

No aplica

5. Descripción

5.1 Material y equipo.

- Balanza de precisión, como mínimo de 1 mg
- Vidrio de reloj.
- Papel que no libere fibras (papel toalla)
- Papel Glaseen
- Escobilla
- Vaso de precipitado
- Espátulas descartables.
- Probeta.

5.2 Entorno y requisitos previos

- Evitar fluctuaciones bruscas de temperatura
- Evitar la exposición directa al sol.
- Evitar las corrientes de aire.
- Situar la balanza en una base fija y firme.
- Comprobar la nivelación de la balanza; si tiene burbuja de aire, ésta debe estar en el centro del círculo del nivel. Si no lo está, se centrará girando los tornillos de ajuste (ver el manual de uso de balanza).
- Llevar archivo personal de pesada (Hoja de requisición).
- Llevar etiqueta de identificación de materias primas.

REDACTADO POR:

VERIFICADO POR:

APROBADO POR:



PROCEDIMIENTOS DE OPERACIÓN ESTÁNDAR

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

CODIGO: TF 116 POF 002 02

HOJA: 3 DE: 4

**TITULO: PROCEDIMIENTO DE OPERACIONES FARMACEUTICAS:
PESADA DE MATERIAS PRIMAS**

5.3 Procedimiento de operación de pesada

1. Preparar todos los implementos necesarios para llevar a cabo la pesada.
2. Verificar en la orden de producción las materias primas a utilizar y corroborar las cantidades a pesar.
3. Hacer una pequeña inspección para localizar rápidamente las materias primas a utilizar, descargar la cantidad a pesar en la hoja de kardex de cada materia prima.
4. Antes de utilizar las balanzas verificar si estas se encuentran limpias y en su correcto ajuste.
5. Encender la balanza.
6. Poner a cero la balanza.
7. Registrar tanto en la hoja de requisición como en las etiquetas de identificación el lote de la materia prima a utilizar y el proveedor.
8. Colocar en el plato de la balanza el recipiente adecuado que se utilizara para pesar tomando en cuenta que este guarde la integridad de la materia prima y se pueda identificar bien. Tarar.
9. En el caso de ser sólidos, pesar la cantidad adecuada de materia prima y anotarlo en la hoja de requisición y en las etiquetas de identificación. Al momento de pesar la materia prima esto se debe de hacer poco a poco hasta alcanzar el peso adecuado.
10. Cerrar el envase del producto (en la zona de pesadas no debe de haber más de una envase abierto) y situarlo al otro lado de la balanza (de esta forma se diferencian las materias primas pendientes de pesar de las ya pesadas).
11. Complementar la información respectiva en la etiqueta de identificación.
12. Colocar la etiqueta de identificación en la materia prima que le corresponde.
13. Anotar en la hoja de requisición, fecha y firma de la persona que ha realizado la pesada.
14. Al terminar de pesar e identificar todas las materias primas, trasladarlas al área de fabricación.

REDACTADO POR:

VERIFICADO POR:

APROBADO POR:



PROCEDIMIENTOS DE OPERACIÓN ESTÁNDAR

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA
TECNOLOGIA FARMACEUTICA

CODIGO: TF 116 POF 002 02

HOJA: 4 DE: 4

TITULO: PROCEDIMIENTO DE OPERACIONES FARMACEUTICAS: PESADA DE MATERIAS PRIMAS

15. Al finalizar la operación apagar la balanza y realizar la limpieza de la balanza y utensilios de pesada, según el apartado 5.4 del presente procedimiento. Botar utensilios descartables.

16. En caso de materias primas líquidas si estas van en unidades de gramos se van pesando poco a poco en un recipiente esterilizado hasta llegar al peso requerido, si la medición se necesita en volúmenes se utilizan tanques graduados (probeta) se mide la cantidad solicitada se trasega al recipiente correspondiente, se identifica y se lleva al área de fabricación.

5.4 Limpieza

Balanza:

- Eliminar restos de materia prima que quede rezagada en la balanza por medio de una escobilla o de papel que no libere fibras.
- Con una toalla de papel humedecida con etanol limpiar el plato de pesada.

Utensilios de pesada:

- Lavar los utensilios de pesada con agua y solución de detergente al 2%. Luego hacer un último enjuague con agua desmineralizada. Utensilios del apartado 5.1, según necesidad.

6. Registros

Aplica (Anexo 6)

7. Control de cambios (Anexo 3)

8. Anexos: Cuadro Control de copias (Anexo 4)

REDACTADO POR:

VERIFICADO POR:

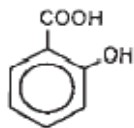
APROBADO POR:

ANEXO N° 11

MONOGRAFÍA DEL ÁCIDO SALICÍLICO ⁽¹⁷⁾

SALICYLIC ACID

Benzoic acid, 2-hydroxy-, *o*-Hydroxybenzoic Acid



Salicylic acid [69-72-7] C₇H₆O₃ (138.12).

Preparation—Mostly by the Kolbe-Schmidt process in which CO₂ is reacted with sodium phenolate under pressure at about 130° to form sodium salicylate, followed by treatment with mineral acid.

Description—White, fine, needle-like crystals or a fluffy, white, crystalline powder; the synthetic acid is white and odorless; sweetish, afterward acrid, taste; stable in the air; melts between 158° and 161°.

Solubility—1 g in 460 mL water, 3 mL alcohol, 45 mL chloroform, 3 mL ether, 135 mL benzene, or about 15 mL boiling water.

Comments—Used *externally* on the skin, where it exerts a slight *antiseptic* action and considerable *keratolytic* action. The latter property makes it a beneficial agent in the local treatment of certain forms of *eczematoid dermatitis*. It also is included in products for the treatment of *psoriasis*, for which the FDA classification is Category I. Tissue cells swell, soften, and ultimately desquamate. Salicylic Acid Plaster often is used for this purpose. The drug is especially useful in the treatment of *tinea pedis* (athlete's foot) and *tinea capitis* (ringworm of the scalp), since the fungus grows and thrives in the stratum corneum. Keratolysis both removes the infected horny layer and aids in penetration by antifungal drugs. It is combined with benzoic acid in an ointment long known as *Whitfield's Ointment* (see RPS-18, page 1235). It also is combined commonly with zinc oxide, sulfur, or sulfur and coal tar. It is incorporated into mixtures for the treatment of acne, dandruff, and seborrhea, insect bites, and stings and into soaps and vaginal douches, but efficacy remains to be established. In high concentrations it is *caustic* and may be used to remove *corns*, *calluses*, *warts*, and other growths.

Collodions or solutions of 17% or higher and other forms above 25% concentration should not be employed if the patient has diabetes mellitus, peripheral vascular disease, or inflammation or infection at the intended site of application. Continuous application of the drug to the skin can cause dermatitis. Systemic toxicity resulting from application to large areas of the skin has been reported. It is not employed internally as an analgesic because of its local irritating effect on the GI tract.

ANEXO N° 12
MONOGRAFÍA DEL ÁCIDO BENZOICO ⁽¹⁷⁾



Benzoic Acid

1 Nonproprietary Names

BP: Benzoic Acid

JP: Benzoic Acid

PhEur: Benzoic Acid

USP: Benzoic Acid

2 Synonyms

Acidum benzoicum; benzenecarboxylic acid; benzeneformic acid; carboxybenzene; dracylic acid; E210; phenylcarboxylic acid; phenylformic acid.

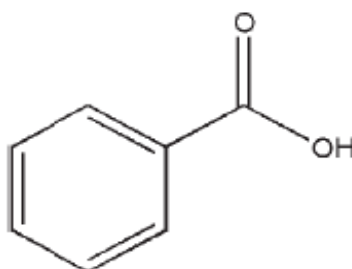
3 Chemical Name and CAS Registry Number

Benzoic acid [65-85-0]

4 Empirical Formula and Molecular Weight

$C_7H_6O_2$ 122.12

5 Structural Formula



6 Functional Category

Antimicrobial preservative; therapeutic agent.

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Benzoic acid is widely used in cosmetics, foods, and pharmaceuticals (*see* Table I), as an antimicrobial preservative.⁽¹⁻³⁾ Greatest activity is seen at pH values between 2.5–4.5; *see* Section 10.

Benzoic acid also has a long history of use as an antifungal agent⁽⁴⁾ in topical therapeutic preparations such as Whitfield's ointment (benzoic acid 6% and salicylic acid 3%).

Table I: Uses of benzoic acid.

Use	Concentration (%)
IM and IV injections	0.17
Oral solutions	0.01–0.1
Oral suspensions	0.1
Oral syrups	0.15
Topical preparations	0.1–0.2
Vaginal preparations	0.1–0.2

8 Description

Benzoic acid occurs as feathery, light, white or colorless crystals or powder. It is essentially tasteless and odorless or with a slight characteristic odor suggestive of benzoin.

9 Pharmacopeial Specifications

See Table II.

Table II: Pharmacopeial specifications for benzoic acid.

Test	JP XV	PhEur 6.4	USP 32
Identification	+	+	+
Characters	—	+	—
Melting point	121–124°C	121–124°C	121–123°C
Water	≤0.5%	—	≤0.7%
Residue on ignition	≤0.05%	≤0.1%	≤0.05%
Readily carbonizable substances	+	+	+
Readily oxidizable substances	+	+	+
Heavy metals	≤20 ppm	≤10 ppm	≤10 ppm
Halogenated compounds and halides	+	≤300 ppm	—
Appearance of solution	—	+	—
Phthalic acid	+	—	—
Assay (anhydrous basis)	≥99.5%	99.0–100.5%	99.5–100.5%

10 Typical Properties

Acidity/alkalinity pH = 2.8 (saturated aqueous solution at 25°C)

Antimicrobial activity Only the undissociated acid shows antimicrobial properties; the activity therefore depends on the pH of the medium. Optimum activity occurs at pH values below 4.5; at values above pH 5, benzoic acid is almost inactive.⁽⁵⁾ It has been reported that antimicrobial activity is enhanced by the addition of protamine, a basic protein.⁽⁶⁾

Bacteria Moderate bacteriostatic activity against most species of Gram-positive bacteria. Typical MIC is 100 µg/mL. Activity is less, in general, against Gram-negative bacteria. MIC for Gram-negative bacteria may be up to 1600 µg/mL.

Molds Moderate activity. Typical MICs are 400–1000 µg/mL at pH 3; 1000–2000 µg/mL at pH 5.

Spores Inactive against spores.

Yeasts Moderate activity. Typical MIC is 1200 µg/mL. The addition of propylene glycol may enhance the fungistatic activity of benzoic acid.

Autoignition temperature 570°C

Boiling point 249.2°C

Density

1.311 g/cm³ for solid at 24°C;

1.075 g/cm³ for liquid at 130°C.

Dissociation constant The dissociation of benzoic acid in mixed solvents is dictated by specific solute–solvent interactions as well as by relative solvent basicity. Increasing the organic solvent fraction favors the free acid form.⁽⁷⁾

pK_a = 4.19 at 25°C;

pK_a = 5.54 in methanol 60%.

Flash point 121–131°C

Melting point 122°C (begins to sublime at 100°C)

Moisture content 0.17–0.42% w/w

NIR spectra see Figure 1.

Partition coefficients

Benzene : water = 0.0044;⁽⁸⁾

Cyclohexane : water = 0.30;⁽⁹⁾

Octanol : water = 1.87.⁽¹⁰⁾

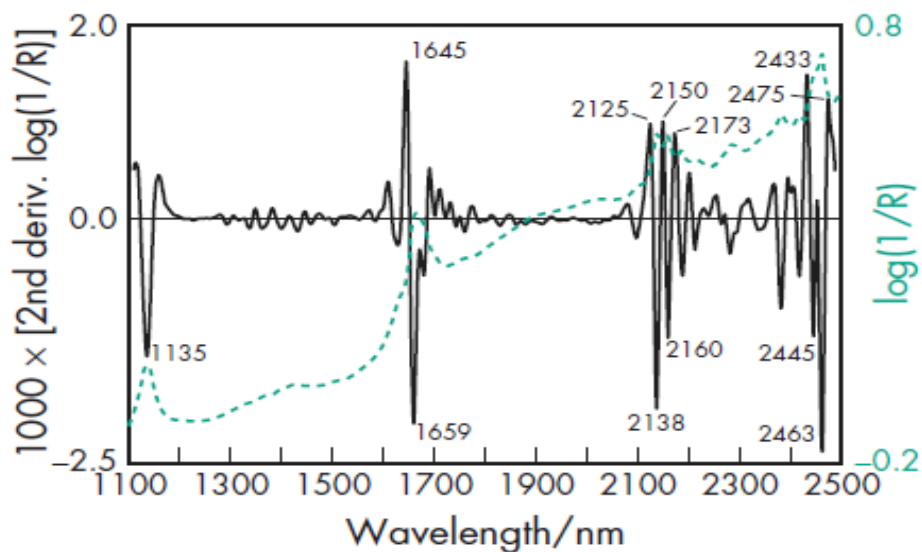


Figure 1: Near-infrared spectrum of benzoic acid measured by reflectance.

Refractive index

$n_D^{15} = 1.5397$ for solid;

$n_D^{132} = 1.504$ for liquid.

Solubility Apparent aqueous solubility of benzoic acid may be enhanced by the addition of citric acid or sodium acetate to the solution; see Table III.

Table III: Solubility of benzoic acid.

Solvent	Solubility at 25°C unless otherwise stated
Acetone	1 in 2.3
Benzene	1 in 9.4
Carbon disulfide	1 in 30
Carbon tetrachloride	1 in 15.2
Chloroform	1 in 4.5
Cyclohexane	1 in 14.6 ⁽⁹⁾
Ethanol	1 in 2.7 at 15°C
	1 in 2.2
Ethanol (76%)	1 in 3.72 ⁽¹¹⁾
Ethanol (54%)	1 in 6.27 ⁽¹¹⁾
Ethanol (25%)	1 in 68 ⁽¹¹⁾
Ether	1 in 3
Fixed oils	Freely soluble
Methanol	1 in 1.8
Toluene	1 in 11
Water	1 in 300

11 Stability and Storage Conditions

Aqueous solutions of benzoic acid may be sterilized by autoclaving or by filtration.

A 0.1% w/v aqueous solution of benzoic acid has been reported to be stable for at least 8 weeks when stored in polyvinyl chloride bottles, at room temperature.⁽¹²⁾

When added to a suspension, benzoic acid dissociates, with the benzoate anion adsorbing onto the suspended drug particles. This adsorption alters the charge at the surface of the particles, which may in turn affect the physical stability of the suspension.⁽¹³⁻¹⁵⁾ The addition of sodium azide has been shown to increase the stability of benzoic acid in skin permeation experiments.⁽¹⁶⁾

The bulk material should be stored in a well-closed container in a cool, dry place.

12 Incompatibilities

Undergoes typical reactions of an organic acid, e.g. with alkalis or heavy metals. Preservative activity may be reduced by interaction with kaolin.⁽¹⁷⁾

13 Method of Manufacture

Although benzoic acid occurs naturally, it is produced commercially by several synthetic methods. One process involves the continuous liquid-phase oxidation of toluene in the presence of a cobalt catalyst at 150–200°C and 0.5–5.0 MPa (5.0–50.0 atm) pressure to give a yield of approximately 90% benzoic acid.

Benzoic acid can also be produced commercially from benzotrichloride or phthalic anhydride. Benzotrichloride, produced by chlorination of toluene, is reacted with 1 mole of benzoic acid to yield 2 moles of benzoyl chloride. The benzoyl chloride is then converted to 2 moles of benzoic acid by hydrolysis. Yield is 75–80%.

In another commercial process, phthalic anhydride is converted to benzoic acid, in about an 85% yield, by hydrolysis in the presence of heat and chromium and disodium phthalates.

Crude benzoic acid is purified by sublimation or recrystallization.

14 Safety

Ingested benzoic acid is conjugated with glycine in the liver to yield hippuric acid, which is then excreted in the urine;⁽¹⁸⁾ care should be taken when administering benzoic acid to patients with chronic liver disease.⁽¹⁹⁾ Benzoic acid is a gastric irritant, and a mild irritant to the skin.^(20–23) It is also a mild irritant to the eyes and mucous membranes.⁽²⁴⁾ Allergic reactions to benzoic acid have been reported, although a controlled study indicated that the incidence of urticaria in patients given benzoic acid is no greater than in those given a lactose placebo.⁽²⁵⁾ It has been reported that asthmatics may become adversely affected by benzoic acid contained in some antiasthma drugs.⁽²⁶⁾

The WHO acceptable daily intake of benzoic acid and other benzoates, calculated as benzoic acid, has been set at up to 5 mg/kg body-weight.^(27,28) The minimum lethal human oral dose of benzoic acid is 500 mg/kg body-weight.^(29,30)

LD₅₀ (cat, oral): 2 g/kg⁽²⁹⁾

LD₅₀ (dog, oral): 2 g/kg

LD₅₀ (mouse, IP): 1.46 g/kg

LD₅₀ (mouse, oral): 1.94 g/kg

LD₅₀ (rat, oral): 1.7 g/kg

See also Sodium benzoate.

15 Handling Precautions

Observe normal precautions appropriate to the circumstances and quantity of material handled. Benzoic acid may be harmful by inhalation, ingestion, or skin absorption and may be irritant to the eyes, skin, and mucous membranes. Benzoic acid should be handled in a well-ventilated environment; eye protection, gloves, and a dust mask or respirator are recommended. Benzoic acid is flammable.

16 Regulatory Status

GRAS listed. Accepted as a food additive in Europe. Included in the FDA Inactive Ingredients Database (IM and IV injections, irrigation solutions, oral solutions, suspensions, syrups and tablets, rectal, topical, and vaginal preparations). Included in nonparenteral medicines licensed in the UK. Included in the Canadian List of Acceptable Non-medicinal Ingredients.

17 Related Substances

Potassium benzoate; sodium benzoate.

18 Comments

Benzoic acid is known to dimerize in many nonpolar solvents. This property, coupled with pH-dependent dissociation in aqueous media, comprises a classic textbook example of the effects of

dissociation and molecular association on apparent partitioning behavior. The principles involved may be practically applied in determination of the total concentration of benzoate necessary to provide a bacteriostatic level of benzoic acid in the aqueous phase of an oil-in-water emulsion.

A specification for benzoic acid is contained in the Food Chemicals Codex (FCC).⁽³¹⁾

The EINECS number for benzoic acid is 200-618-2. The PubChem Compound ID (CID) for benzoic acid is 243.

ANEXO N° 13
MONOGRAFÍA DEL TIMOL ⁽¹⁷⁾

Thymol

1 Nonproprietary Names

BP: Thymol

JP: Thymol

PhEur: Thymol

USP-NF: Thymol

2 Synonyms

Acido trimico; 3-*p*-cymenol; *p*-cymen-3-ol; *Flavinol*; 3-hydroxy-*p*-cymene; 3-hydroxy-1-methyl-4-isopropylbenzene; *Intrasol*; isopropyl cresol; isopropyl-*m*-cresol; 6-isopropyl-*m*-cresol; isopropyl metacresol; 2-isopropyl-5-methylphenol; 1-methyl-3-hydroxy-4-isopropylbenzene; 5-methyl-2-isopropylphenol; 5-methyl-2-(1-methylethyl) phenol; *Medophyll*; thyme camphor; thymic acid; *m*-thymol; thymolum; timol.

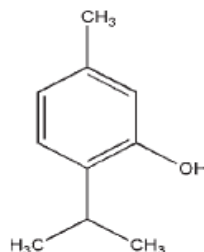
3 Chemical Name and CAS Registry Number

Thymol [89-83-8]

4 Empirical Formula and Molecular Weight

$C_{10}H_{14}O$ 150.24

5 Structural Formula



6 Functional Category

Antioxidant; antiseptic; cooling agent; disinfectant; flavoring agent; skin penetrant; therapeutic agent.

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Thymol is a phenolic antiseptic, which has antibacterial and antifungal activity. However, it is not suitable for use as a preservative in pharmaceutical formulations because of its low aqueous solubility. The antimicrobial activity of thymol against eight oral bacteria has been studied *in vitro*. Inhibitory activity was noted against almost all organisms, and a synergistic effect was observed for combinations of thymol and eugenol, and of thymol and carvacrol.⁽¹⁾ The activity of thymol against bacteria commonly involved in upper respiratory tract infections has also been shown.⁽²⁾

Thymol is a more powerful disinfectant than phenol, but its low water solubility, its irritancy to tissues, and its inactivation by organic material, such as proteins, limit its use as a disinfectant. Thymol is chiefly used as a deodorant in antiseptic mouthwashes, gargles, and toothpastes, such as in Compound Thymol Glycerin BP, in which it has no antiseptic action.

Thymol is also a true antioxidant and has been used at concentrations of 0.01% as an antioxidant for halothane, trichloroethylene, and tetrachloroethylene. The antioxidant activity of thymol^(3,4) and thymol analogues⁽³⁾ has been described.

More recently, thymol has been shown to enhance the *in vitro* percutaneous absorption of a number of drugs, including 5-fluorouracil,⁽⁵⁾ piroxicam,⁽⁶⁾ propranolol,⁽⁷⁾ naproxen,⁽⁸⁾ and tamoxifen.⁽⁹⁾ Studies have also demonstrated that the melting point of lidocaine is significantly lowered when it is mixed with thymol.^(10,11)

The inhalation of thymol, in combination with other volatile substances, is used to alleviate the symptoms of colds, coughs, and associated respiratory disorders. Externally, thymol has been used in dusting powders for the treatment of fungal skin infections; thymol has been shown to have synergistic antifungal effects when combined with ketoconazole.⁽¹²⁾ Thymol was formerly used in the

treatment of hookworm infections but has now been superseded by less toxic substances.

In dentistry, thymol has been mixed with phenol and camphor to prepare cavities before filling, and mixed with zinc oxide to form a protective cap for dentine.

Thymol has been included in food, perfume, and cosmetic products, and has also been used as a pesticide and fungicide.

8 Description

Thymol occurs as colorless or often large translucent crystals, or as a white crystalline powder with a herbal odor (aromatic and thyme-like) and a pungent caustic taste.

9 Pharmacopeial Specifications

See Table I.

Table I: Pharmacopeial specifications for thymol.

Test	JP XV	PhEur 6.0	USP32-NF27
Identification	+	+	+
Characters	—	+	—
Melting range	49–51°C	48–52°C	48–51°C
Appearance of solution	—	+	—
Acidity	—	+	—
Related substances	—	+	—
Residue on evaporation	+	≤0.05%	≤0.05%
Other phenols	+	—	—
Assay	≥98.0%	—	99.0–101.0%

10 Typical Properties

Acidity/alkalinity A 4% solution in ethanol (50%) is neutral to litmus; a 1% solution in water has a pH of 7.

Boiling point About 233°C.

Density 0.97 g/cm³ at 25°C; has a greater density than water, but when liquefied by fusion is less dense than water.

Dissociation constant $pK_a = 10.6$ at 20°C

Melting point 48–51°C, but, once melted, remains liquid at a considerably lower temperature.

Partition coefficient $\log(\text{octanol/water}) = 3.3$

Phenol coefficient About 50.

Refractive index

$$n_D^{25} = 0.15204;$$

$$n_D^{20} = 0.15227.$$

Solubility Soluble 1 in 0.7–1.0 of chloroform; 1 in 1 of ethanol (95%); 1 in 1.5 of ether, glacial acetic acid; 1 in 1.7–2.0 of olive oil; 1 in 1000 of water. Freely soluble in essential oils, fixed oils, and fats. Sparingly soluble in glycerin. Dissolves in dilute solutions of alkali hydroxides, forming salts that have increased solubility but whose solutions darken on standing.

Vapor pressure 0.04 mmHg at 20°C

Volatility Appreciable volatility at 100°C; volatile in water vapor at 25°C.

11 Stability and Storage Conditions

Thymol should be stored in well-closed, light-resistant containers, in a cool, dry, place. Thymol is affected by light.

12 Incompatibilities

Thymol is incompatible with iodine, alkalis, and oxidizing agents. It liquefies, or forms soft masses, on trituration with acetanilide, antipyrine, camphor, monobromated camphor, chloral hydrate, menthol, phenol, or quinine sulfate. The antimicrobial activity of thymol is reduced in the presence of proteins.

13 Method of Manufacture

Thymol is obtained from the volatile oil of thyme (*Thymus vulgaris* Linné (Fam. Labiatae)) by fractional distillation followed by extraction and recrystallization. Thyme oil yields about 20–30% thymol. Thymol may also be produced synthetically from *p*-cymene, menthone, or piperitone, or by the interaction of *m*-cresol with isopropyl chloride.

14 Safety

Thymol is used in cosmetics, foods, and pharmaceutical applications as an excipient. However, thymol may be irritating when inhaled or following contact with the skin or eyes. It may also cause abdominal pain and vomiting, and sometimes stimulation followed by depression of the central nervous system following oral consumption; fats and alcohol increase absorption and aggravate symptoms.

Respiratory arrest, attributed to acute nasal congestion and edema, has been reported in a 3-week-old patient due to the erroneous intranasal application of *Karvol*, a combination product that includes thymol. The patient recovered, but it was recommended that inhalation decongestants should not be used in children under the age of 5 years.⁽¹³⁾

LD₅₀ (guinea pig, oral): 0.88 g/kg⁽¹⁴⁾

LD₅₀ (mouse, IP): 0.11 g/kg

LD₅₀ (mouse, IV): 0.1 g/kg

LD₅₀ (mouse, oral): 0.64 g/kg

LD₅₀ (mouse, SC): 0.243 g/kg

LD₅₀ (rat, oral): 0.98 g/kg

15 Handling Precautions

Observe normal precautions appropriate to the circumstances and quantity of material handled. Special precautions should be taken to avoid inhalation, or contact with the skin or eyes. Eye protection and gloves are recommended. When thymol is heated to decomposition, carbon dioxide and carbon monoxide are formed.

16 Regulatory Status

GRAS listed. Included in the FDA Inactive Ingredients Database (inhalation, liquid; oral, powder for solution). Included in nonparenteral medicines (topical creams and ointments) licensed in the UK. Included in the Canadian List of Acceptable Non-medicinal Ingredients.

17 Related Substances

Menthol.

18 Comments

The EINECS number for thymol is 201-944-8. The PubChem Compound ID (CID) for thymol is 6989.

ANEXO N° 14

MONOGRAFÍA DEL ALCOHOL ETÍLICO ⁽¹⁷⁾

ALCOHOL

Ethanol; Spiritus Vini Rectificatus; S. V. R.; Spirit of Wine; Methylcarbinol

Ethyl alcohol [64-17-5]; contains 92.3 to 93.8%, by weight (94.9 to 96.0%, by volume), at 15.56°C (60°F) of C₂H₅OH (46.07).

Preparation—Has been made for centuries by fermentation of certain carbohydrates in the presence of zymase, an enzyme present in yeast cells. Usable carbohydrate-containing materials include molasses, sugar cane, fruit juices, corn, barley, wheat, potato, wood, and waste sulfite liquors. As yeast is capable of fermenting only D-glucose, D-fructose, D-mannose, and D-galactose, it is essential that more complex carbohydrates, such as starch, be converted to one or more of these simple sugars before they can be fermented. This is accomplished variously, commonly by enzyme- or acid-catalyzed hydrolysis.

The net reaction that occurs when a hexose, glucose for example, is fermented to alcohol may be represented as



but the mechanism of the process is very complex. The fermented liquid, containing about 15% alcohol, is distilled to obtain a distillate contain-

ing 94.9% C₂H₅OH, by volume. To produce absolute alcohol, various processes dehydrate the 95% product.

Hydration of ethylene, abundant supplies of which are available from natural and coke oven gases, from waste gases of the petroleum industry, and other sources may produce it also. In another synthesis acetylene is hydrated catalytically to acetaldehyde, which then is hydrogenated catalytically to ethyl alcohol.

Description—Transparent, colorless, mobile, volatile liquid; slight but characteristic odor; burning taste; boils at 78°C but volatilizes even at a low temperature, and is flammable; when pure, it is neutral toward all indicators; specific gravity at 15.56 (the US Government standard temperature for Alcohol) not above 0.816, indicating not less than 92.3% of C₂H₅OH by weight, or 94.9% by volume.

Solubility—Miscible with water, acetone, chloroform, ether, or many other organic solvents.

Incompatibilities—This and preparations containing a high percentage of alcohol will precipitate many inorganic salts from an aqueous solution. Acacia generally is precipitated from a hydroalcoholic medium when the alcohol content is greater than about 35%.

Strong oxidizing agents such as chlorine, nitric acid, permanganate, or chromate in acid solution react, in some cases violently, with it to produce oxidation products.

Alkali cause a darkening in color because of the small amount of aldehyde usually present in it.

Uses—In pharmacy principally for its solvent powers. It also is used as the starting point in the manufacture of many important compounds, like ether, chloroform, etc. It also is used as a fuel, chiefly in the denatured form.

ANEXO N° 15

MONOGRAFÍA DEL AGUA ⁽¹⁷⁾

WATER

Water [7732-18-5] H₂O (18.02).

Drinking water, which is subject to EPA regulations with respect to drinking water and which is delivered by the municipal or other local public system or drawn from a private well or reservoir, is the starting material for all forms of water covered by Pharmacopeial monographs.

Drinking water may be used in the preparation of USP drug substances (eg, in the extraction of certain vegetable drugs and in the manufacture of a few preparations used externally) but not in the preparation of dosage forms or in the preparation of reagents or test solutions. It is no longer the subject of a separate monograph (in the USP), inasmuch as the cited standards vary from one community to another and generally are beyond the control of private parties or corporations.

PURIFIED WATER

Water obtained by distillation, ion-exchange treatment, reverse osmosis, or any other suitable process; contains no added substance.

Caution—Do not use this in preparations intended for parenteral administration. For such purposes, use Water for Injection, Bacteriostatic Water for Injection, or Sterile Water for Injection, page 1070.

Preparation—From water complying with EPA regulations with respect to drinking water. A former official process for water, when prepared by distillation, is given below. The pharmacist who is preparing sterile solutions and must have freshly distilled water of exceptionally high grade, not only free from all bacterial or other microscopic growths but also free from the products of metabolic processes resulting from the growth of such organisms in the water, advantageously may follow this plan. The metabolic products commonly are spoken of as pyrogens and usually consist of complex organic compounds that cause febrile reactions if present in the solvent for parenteral medicinal substances.

ANEXO N° 16

MONOGRAFÍA DEL ÁCIDO BENZOICO ⁽²⁾

Benzoic Acid

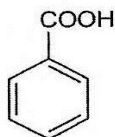
Preservative

Synonyms. Benzenecarboxylic Acid; Phenylformic Acid.

Proprietary names. It is an ingredient of Aserbine and Malatex.

$C_7H_6O_2 = 122.1$

CAS—65-85-0



Colourless, light feathery crystals or white scales or powder. M.p. 122.4°. It sublimes on heating.

Soluble 1 in about 350 of water, 1 in 20 of boiling water, 1 in 3 of ethanol, 1 in 5 of chloroform, and 1 in 3 of ether; freely soluble in acetone.

Sodium Benzoate

$C_7H_5O_2Na = 144.1$

CAS—532-32-1

A white, amorphous, granular, flaky, or crystalline powder.

Soluble 1 in 2 of water and 1 in 90 of ethanol.

Dissociation Constant. pK_a 4.2 (25°).

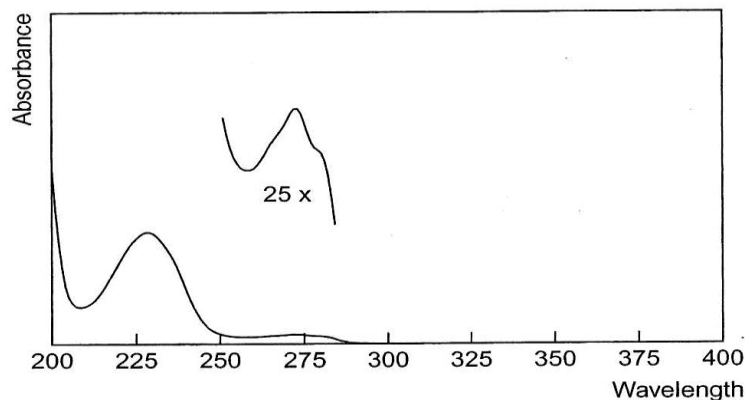
Partition Coefficient. $\log P$ (octanol/water), 1.9.

Thin-layer Chromatography. System TD—Rf 26; system TE—Rf 07; system TF—Rf 28; system TAD—Rf 35; system TAJ—Rf 55; system TAK—Rf 81; system TAL—Rf 92.

Gas Chromatography. System GA—RI 1180.

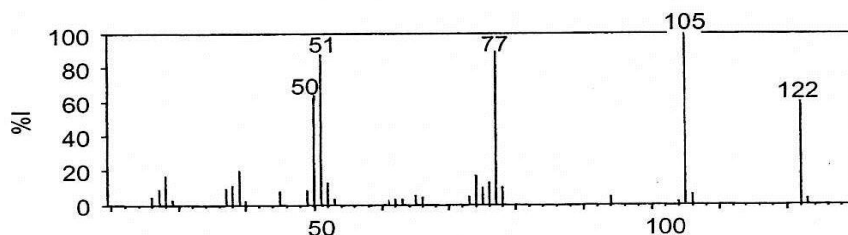
High Performance Liquid Chromatography. System HX—RI 360; system HY—RI 327; system HZ—retention time 3.0 min (benzoate).

Ultraviolet Spectrum. Aqueous acid—230 ($A_1^1 = 923a$), 273 ($A_1^1 = 85a$); methanol—227 ($A_1^1 = 895a$), 272 ($A_1^1 = 73a$), 280 nm ($A_1^1 = 61b$).



Infra-red Spectrum. Principal peaks at wavenumbers 709, 1689, 1296, 667, 935, 685 cm^{-1} (KBr disk).

Mass Spectrum. Principal ions at m/z 105, 77, 51, 122, 50, 39, 74, 76; hippuric acid 105, 135, 51, 134, 77, 106, 50, 78.



Quantification

Gas chromatography. In plasma or urine: limit of detection 10 $\mu\text{g/L}$, ECD—A. Sioufi and F. Pommier, *J. Chromatogr.* 1980, 181(7); *B Biomed. Appl.*, 161–168. In urine: limit of detection 0.5 $\mu\text{g/L}$, ECD—C. Aprea *et al.*, *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.*, 1997, 695(2), 227–236. In plasma and urine: limit of detection 0.1 mg/L and 0.2 mg/L, respectively, FID—A. Q. Li and X. L. Zhao, *Biomed. Chromatogr.*, 2001, 15(2), 75–78.

High performance liquid chromatography. In plasma: limit of quantification 0.05 mg/L, UV detection ($\lambda = 283 \text{ nm}$)—A. A. Nomier *et al.*, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 1994, 12(5), 693–698.

Disposition in the Body. Benzoic acid is metabolised in the liver by conjugation with glycine and is rapidly and completely excreted in the urine as hippuric acid. Normal urinary excretion of hippuric acid is 1 to 2.5 g daily, equivalent to 0.7 to 1.7 g of benzoic acid. When taken in large doses, a proportion may be excreted as benzoylglucuronic acid.

Benzoic acid may be found in the urine as a metabolite of benzaldehyde, and is also a metabolite of numerous other compounds.

Uses. Benzoic acid is used as a preservative in a concentration of 0.1%. Sodium benzoate is given by mouth in a dose of 6 g, to test liver function.

ANEXO N° 17

MONOGRAFÍA DEL ÁCIDO SALICÍLICO ⁽²⁾

Salicylic Acid

Dermatological Agent/Analgesic

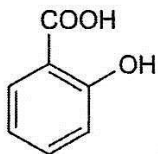
Synonyms. Acido Ortóxibenzoico; Acidum Salicylicum; Salizylsäure.

Proprietary names. It is an ingredient of many proprietary preparations—see Martindale, *The complete drug reference*, 33rd Edn, London, Pharmaceutical Press, 2002.

2-Hydroxybenzoic acid

$C_7H_6O_3 = 138.1$

CAS—69-72-7



Colourless, feathery crystals or a white crystalline powder. M.p. 159°. Soluble 1 in about 550 of water, 1 in about 4 of ethanol, 1 in 45 of chloroform, and 1 in 3 of ether.

Choline Salicylate

Synonym. (2-Hydroxyethyl)trimethylammonium Salicylate

Proprietary names. Arthropan; Audax; Teejel. It is an ingredient of Bonjela.

$C_{12}H_{19}NO_4 = 241.3$

CAS—2016-36-6

A white, crystalline, very hygroscopic powder. M.p. 49.5° to 50.0°.

Very freely soluble in water; soluble in ethanol and acetone; practically insoluble in ether, petroleum ether, benzene, and oils.

Sodium Salicylate

Synonym. Sodium 2-Hydroxybenzoate

Proprietary names. Dodds; Jackson's Febrifuge. It is an ingredient of Cystex, Doans Backache Pills, and TCP Cream.

$C_7H_5NaO_3 = 160.1$

CAS—54-21-7

Colourless crystals, crystalline flakes, or white or faintly pink powder. M.p. 440°.

Soluble 1 in 1 of water and 1 in 11 of ethanol; practically insoluble in chloroform and ether. Concentrated aqueous solutions are liable to deposit crystals of the hexahydrate on standing.

Dissociation Constant. pK_a 3.0, 13.4 (25°).

Partition Coefficient. $\log P$ (octanol/water), 2.3.

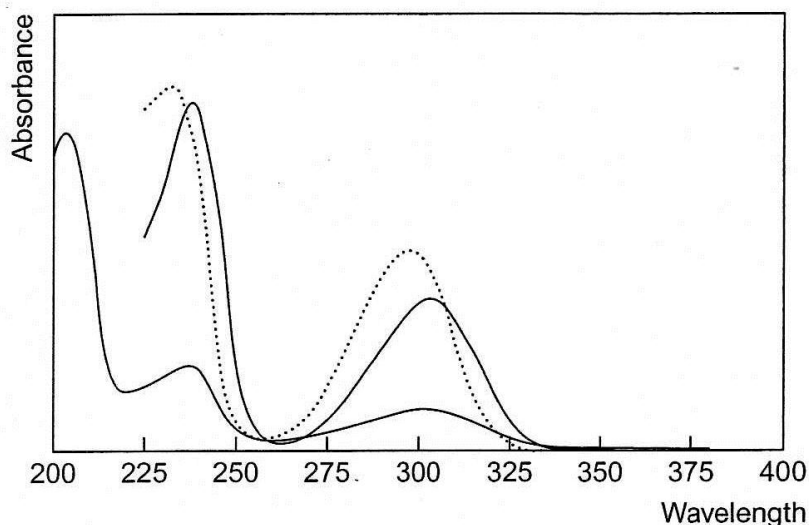
Colour Tests. Ferric Chloride—blue-violet; Folin-Ciocalteu Reagent—blue; McNally's Test—red.

Thin-layer Chromatography. System TD—Salicylic acid Rf 07, salicyluric acid Rf 00; system TE—salicylic acid Rf 10, salicyluric acid Rf 00; system TF—salicylic acid Rf 01, salicyluric acid Rf 00; system TAD—Rf 24; system TAE—Rf 86; system TAJ—Rf 12; system TAK—Rf 71; system TAL—Rf 70. (Location under UV light, violet fluorescence; ferric chloride solution, violet; acidified potassium permanganate solution, positive.)

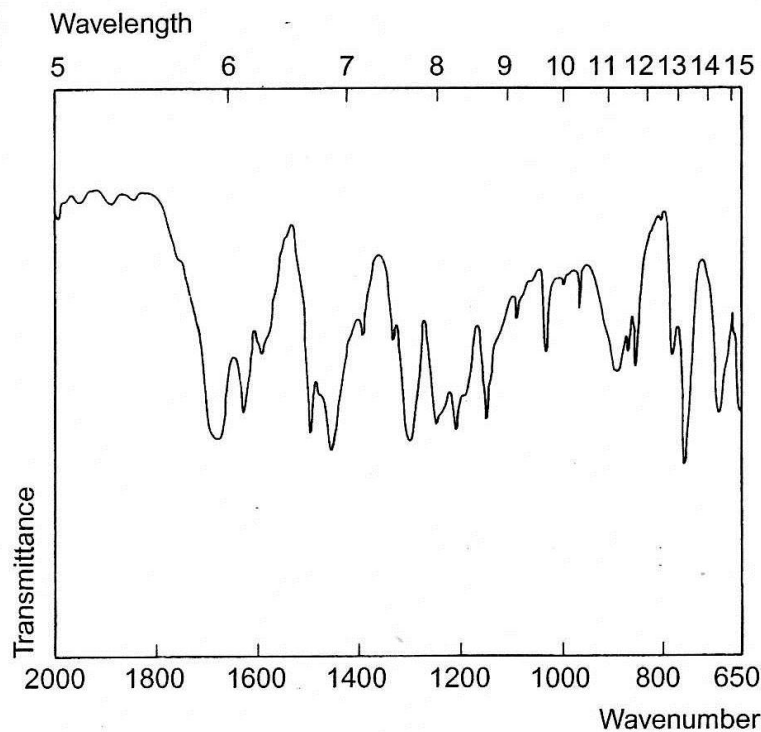
Gas Chromatography. System GA—Salicylic acid RI 1307, salicylic acid-Me RI 1200, salicylic acid-Me₂ RI 1195, M (glycine conjugate) RI 1825, M (glycine conjugate)-Me RI 1810, M (glycine conjugate)-Me₂ RI 1845; system GB—salicylic acid RI 1340, salicylic acid-Me RI 1228; system GL—salicylic acid-Me₂ RI 1210, M (5-OH-)-Me₃ RI 1530.

High Performance Liquid Chromatography. System HD—salicylic acid k 0.7, choline salicylate k 0.7; system HW—salicylic acid k 4.6, choline salicylate k 4.8; system HX—RI 350; system HY—RI 355; system HAA—Retention time 12.1 min; system HAX—Retention time 5.2 min; system HAY—Retention time 4.4 min.

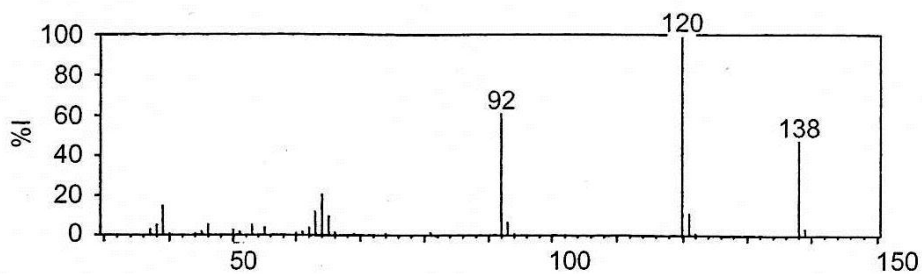
Ultraviolet Spectrum. Aqueous acid—236 ($A_1^1=647a$), 303; aqueous alkali—298 ($A_1^1=259a$). Choline salicylate: methanol—298 nm ($A_1^1=170b$). (See below)



Infra-red Spectrum. Principal peaks at wavenumbers 758, 1657, 1288, 1210, 1250, 1150 (salicylic acid, KBr disk); 1587, 1724, 1176, 1515, 699, 1041 cm^{-1} (choline salicylate).



Mass Spectrum. Principal ions at m/z 120, 92, 138, 64, 39, 63, 121, 65; salicylic acid 121, 120, 69, 92, 195, 39, 93, 45.



Quantification. See under Aspirin.

Disposition in the Body. Rapidly absorbed and distributed throughout the body. Metabolised by conjugation with glucuronic acid and glycine to give salicylic acid, salicyl *O*-glucuronide, and salicyl ester glucuronide; hydroxylation to gentisic acid, gentisuric acid, and dihydroxy and trihydroxy derivatives also occurs. Excreted in the urine as unchanged drug and metabolites.

Salicylic acid is the major metabolite of aspirin, methyl salicylate, and salsalate.

Therapeutic concentration

Following daily oral doses of 9 mg/kg of sodium salicylate to 20 female and 20 male subjects, mean peak plasma concentrations of 57 and 58 mg/L were attained in 0.9 and 0.5 h respectively [S. L. Miaskiewicz *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1982, 31, 30–37].

After daily oral doses of choline salicylate, equivalent to 3.8 g of aspirin, a mean steady-state serum concentration of 166 mg/L was reported [P. D. Hansten and W. L. Hayton, *J. Clin. Pharmacol.*, 1980, 20, 326–331].

Toxicity. The estimated minimum lethal dose is 15 g. Plasma concentrations greater than 300 mg/L are likely to produce toxic effects and concentrations greater than 500 mg/L are associated with moderate to severe intoxication.

In 80 subjects who had ingested an overdose of salicylate either in the form of aspirin tablets (n=42) or as topical medicaments containing methyl salicylate or wintergreen oil (n=38), the plasma salicylate concentrations on admission to hospital were generally higher in the subjects who had ingested aspirin tablets, although the 2 highest readings (4.3 and 3.5 nmol/L) belonged to subjects who had taken topical medicaments [T. Y. Chan, *Postgrad. Med. J.*, 1996, 72, 109–112].

A blood salicylic acid concentration of 6.04 mmol/L was reported in a patient with psoriasis 19 h after he had applied 40% salicylic acid ointment to approximately 41% of his body surface; following haemodialysis, the patient was discharged after 14 days [J. Pec *et al.*, *Cutis*, 1992, 50, 307–309].

Half-life. Plasma half-life, dose-dependent (2 to 4 h after salicylate doses of less than 3 g, increasing to about 19 h after large doses).

Volume of distribution. About 0.1 to 0.2 L/kg (dose-dependent).

Protein binding. In plasma, about 50 to 90% (dose-dependent, about 90% bound at concentrations below 100 mg/L, decreasing to 50% at concentrations above 400 mg/L).

Note. For a review of the pharmacokinetics of salicylates see C. J. Needs and P. M. Brooks, *Clin. Pharmacokinet.*, 1985, 10, 164–177; for a review of drug interactions involving aspirin and salicylic acid, see J. O. Miners, *Clin. Pharmacokinet.*, 1989, 17, 327–344; for a brief review of ototoxicity associated with salicylates, see J. A. Brien, *Drug Saf.*, 1993, 9, 143–148.

Use. Salicylic acid is applied topically in concentrations usually ranging from 1 to about 6% as a keratolytic; up to 60% is used as a caustic in preparations for the removal of warts. Sodium salicylate is given by mouth in doses of up to 5.4 g daily.

ANEXO N° 18

MONOGRAFÍA DEL TIMOL ⁽²⁾

Thymol

Antiseptic

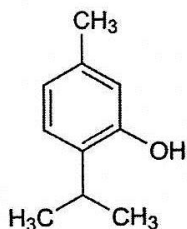
Synonyms. Acido Timico; Isopropylmetacresol; Timol.

Proprietary names. Flavinol; Intrasol; Medophyll.

5-Methyl-2-(1-methylethyl)phenol

$C_{10}H_{14}O = 150.2$

CAS—89-83-8



Colourless crystals or white crystalline powder. M.p. 51.5°; when melted it remains liquid at a considerably lower temperature.

Soluble 1 in 1000 of water, 1 in 1 of ethanol, 1 in 0.6 of chloroform, 1 in 1.5 of ether and 1 in 1.7 of olive oil.

Dissociation Constant. pK_a 10.6 (20°).

Partition Coefficient. $\log P$ (octanol/water), 3.3.

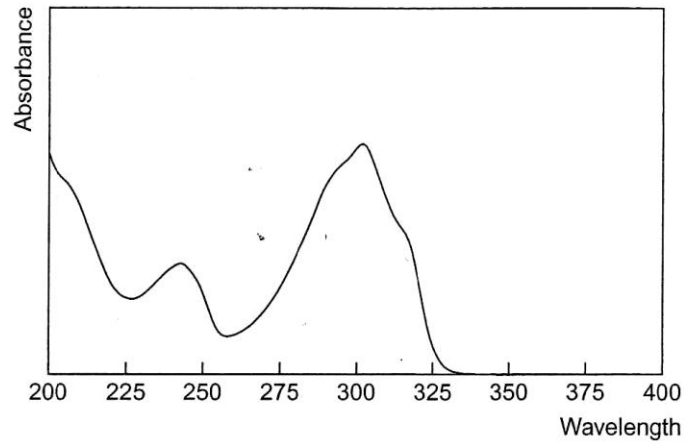
Colour Test. Liebermann's test—black.

Thin-layer Chromatography. System TD—Rf 73; system TE—Rf 81; system TF—Rf 68; system TAD—Rf 65; system TAF—Rf 92.

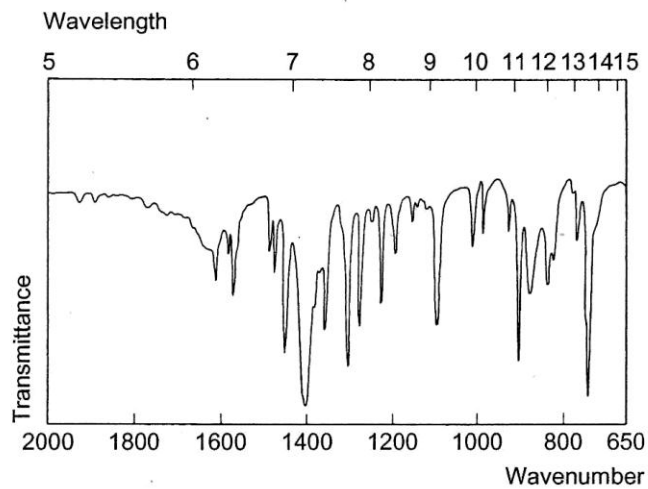
Gas Chromatography. System GA—RI 1260.

High Performance Liquid Chromatography. System HY—RI 544.

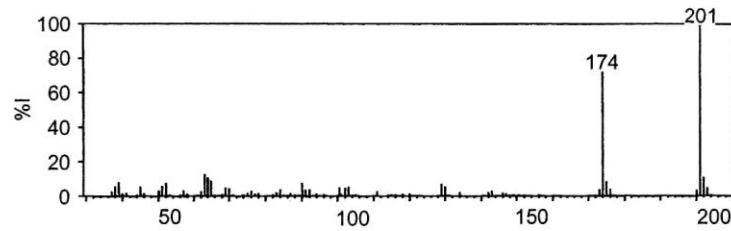
Ultraviolet Spectrum. Aqueous acid—272 ($A_1^1 = 137b$); aqueous alkali—292 nm ($A_1^1 = 257b$).



Infra-red Spectrum. Principal peaks at wavenumbers 817, 1248, 1290, 1095, 1160, 952 cm^{-1} .



Mass Spectrum. Principal ions at m/z 135, 150, 91, 107, 117, -, -, -.





Quantification

Gas chromatography. In plasma or urine: thymol metabolites, FID—C. Kohlert *et al.*, *J. Clin. Pharmacol.*, 2002, 42, 731–737.



ANEXO N° 19

FORMATO DE HOJA DE DESARROLLO DE LÍQUIDOS

		DESARROLLO DE LÍQUIDOS							
Nombre del Desarrollo		TFA-DES-2012-01							
Nombre Producto:						Ensayo N°:			
Número de Fórmula:				Fecha:					
Ensayo Realizado por:									
Responsable del Proyecto:									
Cantidad a Ensayar:		100 mL							
Formulación									
No.	Materia Prima	Código MP	Fabricante / Proveedor (Lote)	Densidad MP (g/cm ³)	Cantidad a Pesar (g)	Peso Real (g)	% (m/m)	% (m/v)	
1									
2									
3									
4									
5									
Atributos de Calidad		Límite(s)		Resultado					
Color									
Olor									
Transparencia									
Partículas Extrañas									
Densidad (g/cm ³)									
pH									
Fabricación / Empaque									
Equipo a Utilizar, Operaciones, Variables de Operación, Parámetros de Equipo(s), Punto(s) Crítico(s) y Observaciones									
Objetivo del Ensayo:									
Equipo:					Materiales:				
Fabricación:									
Puntos críticos:									
Envasado:									
Observaciones:									
Conclusiones del Ensayo:									

ANEXO N° 20

FORMATO DE FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

	Universidad de El Salvador Facultad de Química y Farmacia Tecnología Farmacéutica	Version:	Vigente a Partir de:	
FORMULA CUALI-CUANTITATIVA		Producto:		
N°	Materia Prima	Proveedor	Cantidad Porcentual	
			%m/m	%m/v
1				
2				
3				
4				
5				
			TOTAL	
Sector:	Desarrollo	BPM	Produccion	
Firma:				



ANEXO N° 21

FORMATO DE LISTA MAESTRA DE MATERIAS PRIMAS

	Lista Maestra	Sustituye a emitida:	Fecha de Vigencia:	TFA	
	Version 01				
Lista Maestra de Materias Primas				CONFIDENCIAL	
Nombre del Producto:					
Nombre del Granel:					
Codigo del Granel:					
Cantidad a Fabricar:					
Codigo Actual	Nombre de Materia Prima	Cantidad a Fabricar : en Gramos	1 Frasco x 30 mL	Comp. %	
Departamento	Desarrollo	Liquidos	BPM	Produccion	
Firma:					
Fecha:					



ANEXO N° 22

FORMATO DE LISTA MAESTRA DE MATERIAL DE EMPAQUE

	Version	Reemplaza a emitida:	Fecha de Vigencia:	
LISTA MAESTRA DE MATERIAL DE EMPAQUE			CONFIDENCIAL	
Nombre del producto: Presentación: Código de Producto Terminado: Destino: Unidades en caja de embalaje:			Elaboró: Controló:	
Código Actual	Articulos	UM	Cantidad Lote a producir:	
ARTICULOS ALTERNATIVOS				
Código Materia	Código Material Alternativo	Insumos	UM	Cantidad Lote a producir:
Motivo del Reemplazo:				
Pág. 1 de 1				
Departamento:	Líquidos	BPM	Produccion	
Firma:				
Nombre:				
Fecha:				

ANEXO N° 23

FORMATO DE PROTOCOLO DE FABRICACION

	Universidad de El Salvador Facultad de Química y Farmacia Laboratorio de Tecnología Farmacéutica					Página 1 de 6	
Edición PF	Lista MP	Código	Nombre de Granel	Número de Lote	Cantidad (g)	Equivalencia de Unidades	Fecha de Vigencia

Fecha de Fabricación [aaaa-mm-dd]



Revisión antes de la producción
La documentación está completa

SI ___ NO ___ Firma y fecha: _____

Revisión después de la producción
La documentación está completa

SI ___ NO ___ Firma y fecha: _____

Número de Anexo	Título de Anexo	Paginas
◀TOTAL▶		

	Universidad de El Salvador Facultad de Química y Farmacia Laboratorio de Tecnología Farmacéutica						Página 2 de 6
Edición PF	Lista MP	Código	Nombre de Granel	Número de Lote	Cantidad (g)	Equivalencia de Unidades	Fecha de Vigencia
							Firma de Vigencia

Proceso de Pesado de Materias Primas

TRAZABILIDAD DE PRODUCTO

Producto anterior en área: _____

Lote de producto anterior: _____

Revisión antes del proceso de pesado

Área limpia
Utensilios limpios y secos

SI NO
SI NO

Firma y fecha: _____

AUTORIZACIÓN DE PROCESO DE PESADO

Proceso de PESADO puede efectuarse: _____



Firma del responsable _____ Fecha _____ Hora _____

Registro de condiciones ambientales

Inicio de pesado: _____ Final de pesado: _____



Temperatura (°C) _____

Humedad Relativa (%) _____

	Universidad de El Salvador Facultad de Química y Farmacia Laboratorio de Tecnología Farmacéutica							Página 3 de 6
Edición PF	Lista MP	Código	Nombre de Granel	Número de Lote	Cantidad (g)	Equivalencia de Unidades	Fecha de Vigencia	Firma de Vigencia

Materia Prima	Contenedor Recomendado	Cantidad a pesar	Unidad	Cantidad Real	Código Artículo	Fabricante	No. de Lote	Balanza
TOTAL								

Nota: La cantidad de cifras significativas en cantidad real a pesar depende de la cantidad de cifras significativas de la balanza.

	Universidad de El Salvador Facultad de Química y Farmacia Laboratorio de Tecnología Farmacéutica						Página 4 de 6		
Versión PF	Edición PF	Lista MP	Código	Nombre de Granel	Número de Lote	Cantidad (g)	Equivalencia de Unidades	Fecha de Vigencia	Firma de Vigencia

Proceso de Fabricación

TRAZABILIDAD DE PRODUCTO

Producto anterior en área: _____

Lote de producto anterior: _____

Producto anterior en equipo: _____

Revisión antes del proceso de fabricación

Área limpia

Equipo limpio y seco

SI ___ NO ___

Contenedores de fabricación

Agitador Turbo WEG 1720 rpm

Utensilios limpios y secos

SI ___ NO ___

SI ___ NO ___

SI ___ NO ___

Firma y fecha: _____

AUTORIZACIÓN Y DICTAMINACIÓN DE PROCESO DE FABRICACIÓN

Proceso de FABRICACIÓN puede efectuarse:

Firma del responsable

Fecha

Hora

Proceso de FABRICACIÓN CUMPLE:

Firma del responsable

Fecha



Hora

Registro de condiciones ambientales



Inicio de fabricación: _____ Final de fabricación: _____

Temperatura (°C) _____

Humedad Relativa (%) _____

	Universidad de El Salvador Facultad de Química y Farmacia Laboratorio de Tecnología Farmacéutica						Página 5 de 6
Edición PF	Lista MP	Código	Nombre de Granel	Número de Lote	Cantidad (g)	Equivalencia de Unidades	Fecha de Vigencia
							Firma de Vigencia




No.	Descripción de la Operación	Dato Esperado	Dato Real	Realiza	Controla	Fecha
01						
02						
03						
04						
05						
06						
07						
08						
09						
10						

	Universidad de El Salvador Facultad de Química y Farmacia Laboratorio de Tecnología Farmacéutica							Página 6 de 6	
Versión PF	Edición PF	Lista MP	Código	Nombre de Granel	Número de Lote	Cantidad (g)	Equivalencia de Unidades	Fecha de Vigencia	Firma de Vigencia

No.	OBSERVACIONES Y DESVIACIONES	Firma y Fecha



ANEXO N° 24

FORMATO DE PROTOCOLO DE EMPAQUE

 Versión PE	Universidad de El Salvador Facultad de Química y Farmacia Laboratorio de Tecnología Farmacéutica										 Fecha de Vigencia PE
	 Edición PE	Lista Mt	Código	Nombre de Producto Terminado	Número de Lote	Cantidad de Unidades	Fecha Fabricación	Fecha de Vencimiento	Fecha de Vigencia PE		

Balance de Materiales

Materiales	Cantidad a Utilizar	Unidad	Código Artículo	Fabricante	No. de Lote	Cantidad Recibida	Cantidad Utilizada	Cantidad Destruída	Cantidad sin Utilizar

	Universidad de El Salvador Facultad de Química y Farmacia Laboratorio de Tecnología Farmacéutica							Página 3 de 8	
Versión PE	Edición PE	Lista Mt	Código	Nombre de Producto Terminado	Número de Lote	Cantidad de Unidades	Fecha Fabricación	Fecha de Vencimiento	Fecha de Vigencia PE

Proceso de Envasado

TRAZABILIDAD DE PRODUCTO

Producto anterior en área: _____

Lote de producto anterior: _____

Revisión antes del proceso de envasado

Área limpia

Utensilios limpios y secos

SI NO

Firma y fecha: _____

AUTORIZACIÓN DE PROCESO DE ENVASADO

Proceso de ENVASADO puede efectuarse:

Firma del responsable _____ Fecha _____ Hora _____

Registro de condiciones ambientales

Inicio: _____

Final: _____

Temperatura (°C) _____

Humedad Relativa (%) _____

No.	Instrucción de Operaciones de Envasado
00	
01	

El Salvador, San Salvador, Ciudad Universitaria

PROTOCOLO DE EMPAQUE

	Universidad de El Salvador Facultad de Química y Farmacia Laboratorio de Tecnología Farmacéutica							Página 4 de 8
Edición PE	Lista Mt	Código	Nombre de Producto Terminado	Número de Lote	Cantidad de Unidades	Fecha Fabricación	Fecha de Vencimiento	
02								
03								
04								
05								
06								
07								

02
03
04
05
06
07



Controles Durante el Proceso de Envasado														
Realizar los controles cada 15 min. Abreviaturas C = Cumple NC = No cumple														
Determinación	Límites	Hora	Dato 01	Dato 02	Dato 03	Dato 04	Dato 05	Dato 06	Dato 07	Dato 08	Dato 09	Dato 10	Dato 11	Dato 12
		▲												

		Firma ▲												

TRAZABILIDAD DE PRODUCTO

Producto anterior en área: _____ Lote de producto anterior: _____

Revisión antes del proceso de envasado SI ___ NO ___ Firma y fecha: _____

	Universidad de El Salvador Facultad de Química y Farmacia Laboratorio de Tecnología Farmacéutica							Página 5 de 8
Edición PE	Lista Mt	Código	Nombre de Producto Terminado	Número de Lote	Cantidad de Unidades	Fecha Fabricación	Fecha de Vencimiento	Fecha de Vigencia PE

AUTORIZACIÓN DE PROCESO DE ENVASADO

Proceso de ETIQUETADO / EMBALAJE puede efectuarse:

Firma del responsable _____ Fecha _____ Hora _____

Registro de condiciones ambientales

Inicio:

Final:



Temperatura (°C) _____

Humedad Relativa (%) _____

No.	Instrucción de Operaciones de Etiquetado / Embalaje
00	
01	
02	
03	
04	
05	

El Salvador, San Salvador, Ciudad Universitaria

PROTOCOLO DE EMPAQUE

	Universidad de El Salvador Facultad de Química y Farmacia Laboratorio de Tecnología Farmacéutica							Página 6 de 8
Edición PE	Lista Mt	Código	Nombre de Producto Terminado	Número de Lote	Cantidad de Unidades	Fecha Fabricación	Fecha de Vencimiento	Fecha de Vigencia PE
06								
07								

06								
07								

Controles Durante el Proceso de Etiquetado / Embalaje													
Realizar los controles cada 15 min. Abreviaturas C = Cumple NC = No cumple		Dato											
		01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
Determinación	Límites	---											
	Hora ▲	---											
	---	---											
	--	---											
---	---												
---	Firma ▲	---											



	Universidad de El Salvador Facultad de Química y Farmacia Laboratorio de Tecnología Farmacéutica						Página 7 de 8
Edición PE	Lista Mt	Código	Nombre de Producto Terminado	Número de Lote	Cantidad de Unidades	Fecha de Fabricación	Fecha de Vigencia PE

Caja de Embalaje	Control Cantidad de Frascos por Caja de Embalaje			Fecha
	Cantidad de Unidades por Caja de Embalaje	Realiza	Controla	
TOTAL				

empacado: _____

*Nota:
 La cantidad teórica de unidades se determina: [Peso de granel (g) / Densidad de granel (g/mL)] / Volumen de Llenado (mL)
 Densidad de Solución Fungicida de lote en proceso de

Rendimiento de Unidades	Unidades	Realiza	Controla	Fecha
Cantidad Total				
Cantidad Teórica*				
Porcentaje de Rendimiento (%)				

	Universidad de El Salvador Facultad de Química y Farmacia Laboratorio de Tecnología Farmacéutica									Página 8 de 8
Versión PE	Edición PE	Lista Mt	Código	Nombre de Producto Terminado	Número de Lote	Cantidad de Unidades	Fecha Fabricación	Fecha de Vencimiento	Fecha de Vigencia PE	

No.	OBSERVACIONES	Firma y Fecha

ANEXO N° 25

MATERIALES

Materiales

- Balones volumétricos de 25.0 mL, 100.0 mL, 500.0 mL
- Pipetas volumétricas de 1.0 mL y 10.0 mL.
- Bureta de 25.0 mL.
- Soporte con pinza de sostén.
- Probeta graduada de 25 y 50 mL
- Beakers de 30 mL, 100 mL y 250 mL.
- Agitadores de vidrio.
- Frascos lavadores

ANEXO N° 26

PREPARACIÓN DE SOLUCIÓN DE ÁCIDO CLORHÍDRICO 0.1 N

Se preparó a partir de una solución de ácido clorhídrico 3N.

1. Se midió con una bureta de 25.0 mL 16.70 mL de ácido clorhídrico 3N, y se recibió en un beaker de 100 mL.
2. Se le agregó 50mL aproximadamente de agua desmineralizada y se transfirió a un balón volumétrico de 500.0 mL.
3. Se hicieron dos lavados con 50 mL de agua desmineralizada cada uno, y estos se transfirieron al balón volumétrico de 500.0 mL.
4. Se llevó a volumen de 500.0 mL con agua desmineralizada, y se homogenizo bien.

ANEXO N° 27

**FIGURAS DE EQUIPO Y MATERIALES DEL LABORATORIO DE
TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA**



Fig. N° 1 Tanque de acero inoxidable de capacidad de 24 L.



Fig. N° 2 Tanque de acero inoxidable de capacidad de 99 L.



Fig. N° 3 Tanque de acero inoxidable de capacidad de 149 L.



Fig. N° 4 Mezclador turbo WEG G56H.



Fig. N° 5 Motor eléctrico Monofásico 110 V.



Fig. N° 6 Motor en su soporte con mezclado turbo WEG G56H.



Fig. N° 7 Multiagitador IKA RW 20

ANEXO N° 28
CERTIFICADO DE ANÁLISIS DEL ÁCIDO BENZOICO



CERTIFICADO DE ANALISIS

ACIDO BENZOICO

LOTE: 0271/12

VENCE: 07/2014

DETERMINACION	RESULTADO
pH	2.4
Ensayo (base seca)	99.5%
Metales pesados	3 ppm
Acido oxálico	0.2%
Apariencia	Cumple con los requisitos

Los datos del presente certificado de análisis fueron proporcionados por nuestro proveedor.



ANEXO N° 29

CERTIFICADO DE ANÁLISIS DEL ÁCIDO SALICÍLICO



湖北美康国际工贸有限公司

HUBEI MAXPHARM INDUSTRIES CO., LTD

168 Jingwu Road, Wuhan, 430022, China

CERTIFICATE OF ANALYSIS

PRODUCT NAME: SALICYLIC ACID SUBLIMED GRADE

SPECIFICATION: EXPORT STANDARD

BATCH NO.: 20100903

QUANTITY: 2500KGS

MFG. DATE: SEP.2010

EXP. DATE: SEP.2014



ITEMS	STANDARD	RESULT
APPEARANCE	WHITE ACICULAR CRYSTAL POWDER	CONFORMS
PURITY	≥99.5%	99.52%
INITIAL MELTING POINT	158.0℃	158.5℃
MOISTURE	≤0.40%	0.07%
FREE PHENOL	≤0.20%	0.16%
EASILY CARBONATED MATTER	≤6#	CONFORMS
NUMBER OF BLACK POINT	≤12	9
NUMBER OF FOREIGN MATTER	≤5	0

CONCLUSION: COMPLY WITH THE STANDARD OF EXPORT.

DIRECTOR: YU HUI

CHECKER: LI DAN PIN

ANALYST: LI WAN YUN

ANEXO N° 30
CERTIFICADO DE ANÁLISIS DEL TIMOL

HERMANN SCHLATERMUND
EXPORT - IMPORT GMBH
est. 1912

CERTIFICADO DE ANALISIS

PRODUCTO: TIMOL PHARM.

Batch No: 679990

Man. date: 04/2011

Retest date: 04/2014

Odour	comparable to standard
Appearance	comparable to standard
Melting point	48,0 – 52,0°C (conforms)
Residue on evaporation	0,03 %
Colour	comparable to standard
Assay	min. 99% (100,0 %)
Flaspoint	>100°C

Certificamos que los datos corresponden al certificado recibido de nuestro proveedor.
Esta información no libera al cliente de hacer su propio control una vez recibido la mercancía.

HERMANN SCHLATERMUND
EXPORT - IMPORT GMBH

ANEXO N° 31
CERTIFICADO DE ANÁLISIS DE ALCOHOL ETÍLICO



CERTIFICADO DE ANALISIS

**ALCOHOL ETILICO 90°
(ETANOL)**

LOTE: 0018

VENCE: 12/2014

DETERMINACION	RESULTADO
Pureza	90°
Identificación	Cumple con los requisitos para la prueba de peso específico: 0.812
Transparencia de la solución	La solución de prueba muestra la misma transparencia que el agua.
Acidez o alcalinidad	Solución incolora al agregarle fenofaleina.
Limite de residuos no volátiles	No mas de 2.5 mg

Producto Inflamable.

Los datos del presente certificado de análisis fueron proporcionados por nuestro proveedor.



ANEXO N° 32

ESPECTRO DE ABSORCIÓN ULTRAVIOLETA DEL ÁCIDO BENZOICO

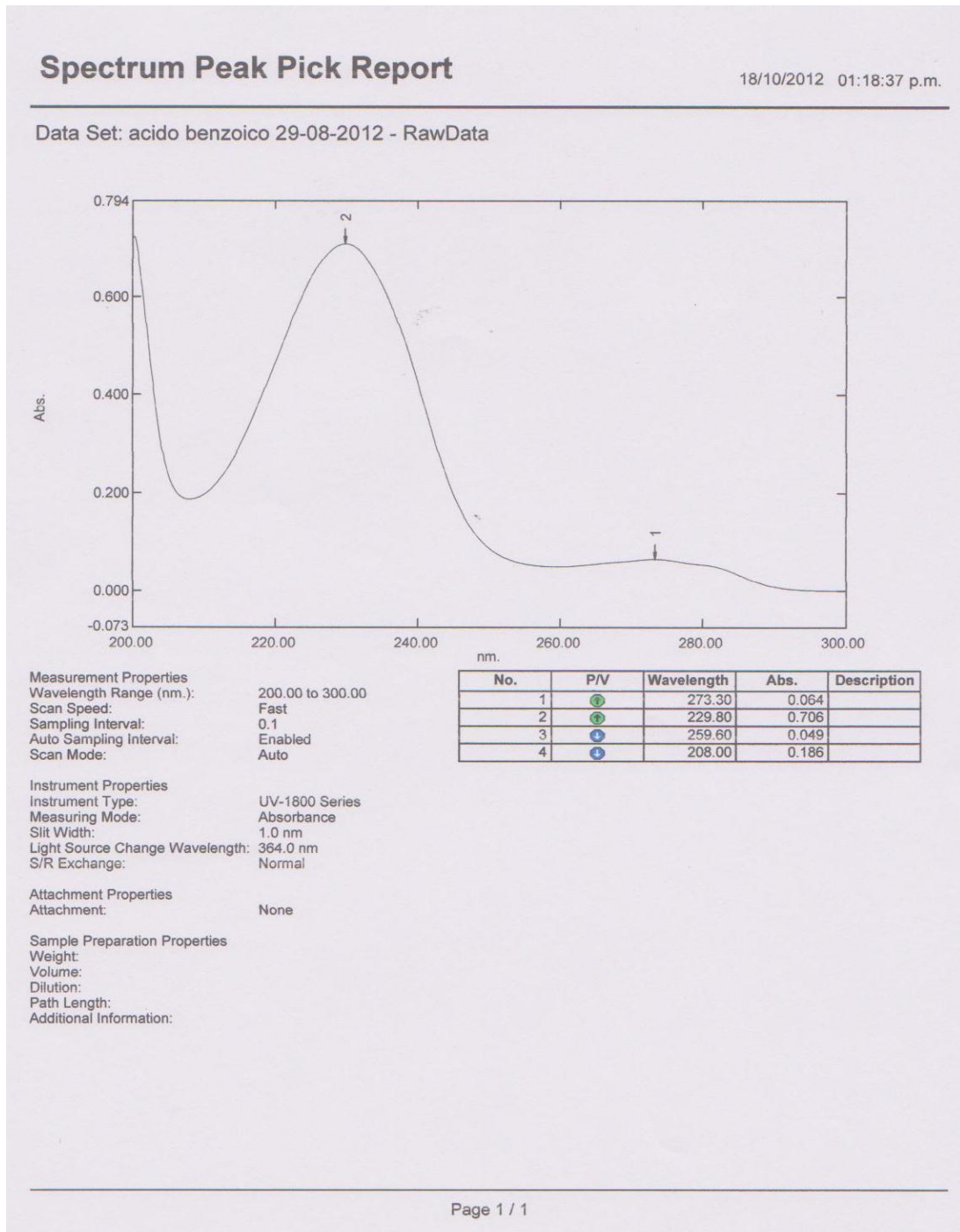


Fig. N° 8 Espectro de Absorción Ultravioleta del Ácido Benzoico

ANEXO N° 33

ESPECTRO DE ABSORCIÓN ULTRAVIOLETA DEL ÁCIDO SALICÍLICO

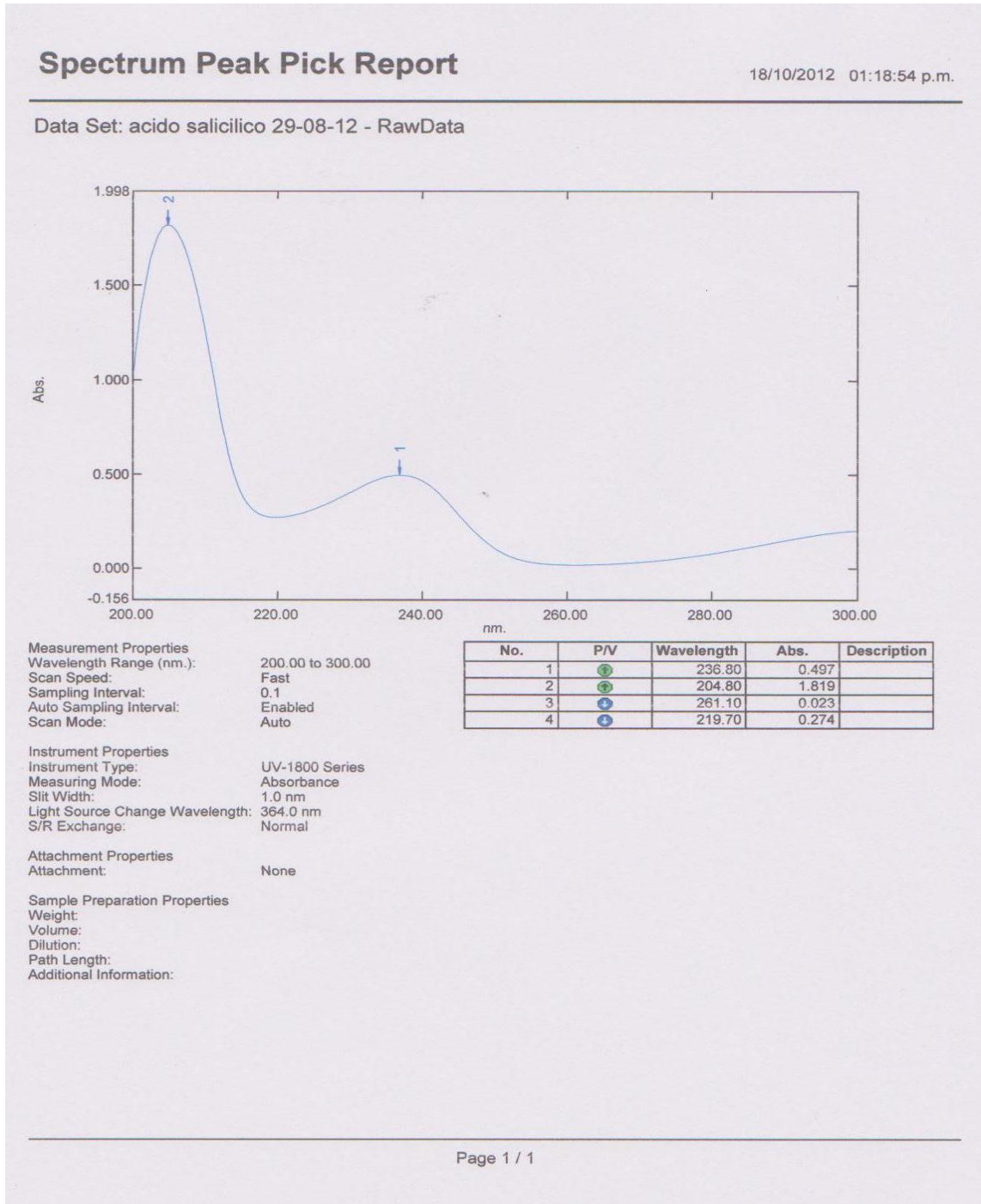


Fig. N° 9 Espectro de Absorción Ultravioleta del Ácido Salicílico

ANEXO N° 34

ESPECTRO DE ABSORCIÓN ULTRAVIOLETA DEL TIMOL

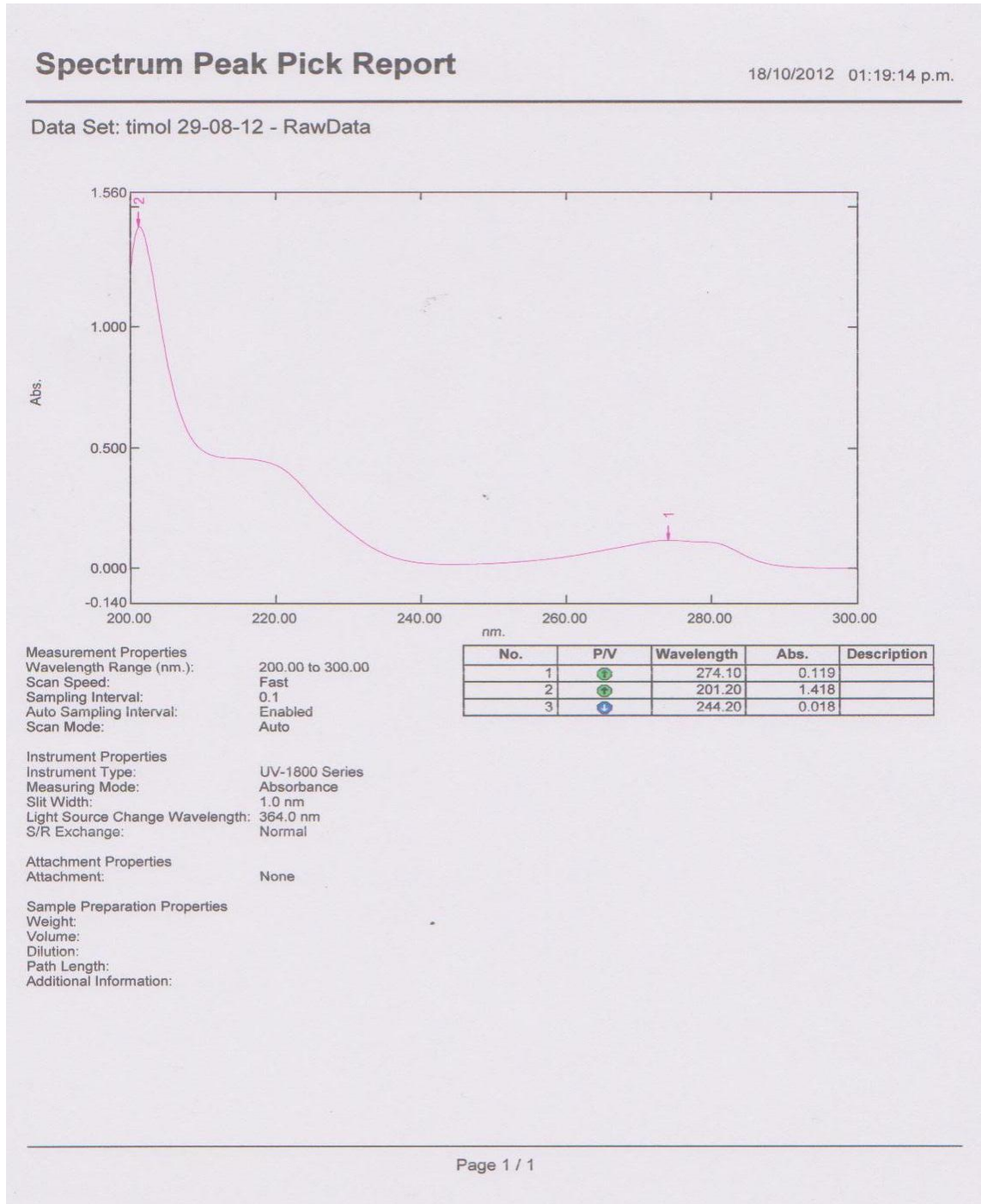


Fig. N° 10 Espectro de Absorción Ultravioleta del Timol

ANEXO N° 35

ETIQUETA DE SOLUCIÓN ANTIFÚNGICA


<p>Cada 100 mL contienen:</p> <p>Acido Benzoico.....5.0g Acido Salicilico.....2.25g Tímol.....0.5g Vehículo Hidroalcohólico c.s.p...100mL</p>	<p>30 mL</p> <p>SOLUCION ANTIFÚNGICA</p> 	<p>Lote: P-0001 F. Fab: 08/10/12 F. Venc: -----</p>
<p>INDICACIONES: Tratamiento del pie de atleta (epidermofitosis interdigital) Tiña del cuero cabelludo y de la piel en general</p> <p>DOSIFICACION: Aplicar en una torunda de algodón y luego en el área afectada dos veces por día o según prescripción médica</p>	<p>CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula</p> <p>ADVERTENCIA: LAVAR BIEN LA ZONA AFECTADA ANTES DE APLICAR EL PRODUCTO.</p> <p>No ingerir, no aplicar en mucosas (boca, nariz y ojos.) Mantener bien tapado en un lugar fresco y fuera del alcance de los niños.</p>	
	<p>USO EXTERNO</p> <p>Producto elaborado por el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Facultad de Química y Farmacia Universidad de El Salvador, El Salvador, C.A.</p>	

Fig. N° 11 Etiqueta de Solución Antifúngica