



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

**“ELABORACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD DE LA FÓRMULA
OFICINAL LÍQUIDA DE HIDRATO DE CLORAL COMO
AGENTE SEDANTE”**

Trabajo de Integración Curricular

Tipo: Trabajo Experimental

Presentado para optar al grado académico de:

BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

AUTORA: CYNTHIA CRISTINA SALAS SALINAS

DIRECTORA: BQF. VALERIA ISABEL RODRIGUEZ VINUEZA MSc.

Riobamba-Ecuador

2022

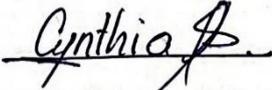
© 2022, Cynthia Cristina Salas Salinas

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

Yo, CYNTHIA CRISTINA SALAS SALINAS, declaro que el presente Trabajo de Titulación es de mi autoría y los resultados del mismo son auténticos. Los textos en el documento que provienen de otras fuentes están debidamente citados y referenciados.

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

Riobamba, 07 de noviembre del 2022



Cynthia Cristina Salas Salinas

180421488-8

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

El Tribunal del Trabajo de Titulación certifican que: El Trabajo de Titulación; Tipo: Trabajo Experimental, “**ELABORACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD DE LA FÓRMULA OFICINAL LÍQUIDA DE HIDRATO DE CLORAL COMO AGENTE SEDANTE**”, de responsabilidad de la señorita **CYNTHIA CRISTINA SALAS SALINAS**, ha sido minuciosamente revisado por los Miembros del Tribunal del Trabajo de Titulación, el mismo que cumple con los requisitos científicos, técnicos, legales, en tal virtud el Tribunal autoriza su presentación.

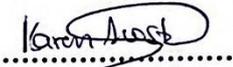
	FIRMA	FECHA
Lcda. Karen Lisseth Acosta León MSc. PRESIDENTE DEL TRIBUNAL		2022-11-07
BQF. Valeria Isabel Rodríguez Vinueza MSc. DIRECTORA DE TRABAJO DE TITULACIÓN		2022-11-07
BQF. Diego Renato Vinueza Tapia MSc. MIEMBRO DEL TRIBUNAL		2022-11-07

TABLA DE CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS.....	ix
ÍNDICE DE FIGURAS.....	x
ÍNDICE DE ANEXOS.....	xi
RESUMEN.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
INTRODUCCIÓN.....	1

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO.....	3
1.1. Antecedentes.....	3
1.2. Bases teóricas.....	4
1.2.1. Farmacotecnia.....	5
1.2.1.1. Farmacotecnia estéril.....	7
1.2.1.2. Farmacotecnia no estéril.....	8
1.2.2. Fórmulas magistrales.....	8
1.2.2.1. Control de calidad de fórmulas magistrales.....	9
1.2.3. Preparados oficinales.....	9
1.2.3.1. Control de calidad de preparados oficinales.....	9
1.2.4. Fórmulas farmacéuticas orales líquidas.....	11
1.2.5. Hidrato de cloral.....	11
1.2.5.1. Usos clínicos del hidrato de cloral.....	12
1.2.5.2. Vías de administración.....	12
1.2.5.3. Reacciones adversas.....	13
1.2.5.4. Precauciones de su uso.....	13
1.2.5.5. Interacciones.....	14
1.2.5.6. Formulación del hidrato de cloral.....	14
1.2.6. Procedimiento operativo estandarizado.....	15

CAPÍTULO II

2. MARCO METODOLÓGICO.....	16
2.1. Lugar de Investigación.....	16
2.2. Tipo de Investigación.....	16

2.3.	Población de Estudio	16
2.4.	Unidad de análisis	16
2.4.	Descripción del experimento	16
2.5.1.	<i>Materias primas e insumos</i>	18
2.5.2.	<i>Determinación de la estabilidad por ICH Q1</i>	18
2.5.3.	<i>Análisis de la solución de hidrato de cloral</i>	19

CAPÍTULO III

3.	MARCO DE RESULTADOS	22
3.1.	Resultado de análisis de la materia prima	22
3.2.	Resultados de la fórmula oficial líquida hidrato de cloral 10%	23
3.3.	POE para la fórmula oficial líquida de hidrato de cloral al 10%	24

CONCLUSIONES.....32

RECOMENDACIONES.....33

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1-1:	Formas farmacéuticas estériles.....	7
Tabla 2-1:	Formas farmacéuticas no estériles	8
Tabla 3-1:	Ensayos de calidad según la forma farmacéutica.....	10
Tabla 1-2:	Análisis de la solución de hidrato de cloral.....	19
Tabla 1-3:	Resultados de los análisis a la materia prima.....	20
Tabla 2-3:	Resultados del análisis físico químico de la fórmula oficial.....	27
Tabla 3-3:	Resultados del análisis microbiológico de la fórmula oficial.....	29
Tabla 4-3:	Análisis de la influencia del tiempo en la variación de la concentración.....	30
Tabla 5-3:	Análisis de la influencia del tiempo en la variación del pH.....	31
Tabla 6-3:	Análisis de la influencia del tiempo en la variación de la densidad.....	31

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1-1:	Organización del área de farmacotecnia.....	5
Figura 1-2:	Control de calidad del Hidrato de Cloral.....	18
Figura 1-3:	POE para control de calidad del principio activo.....	22
Figura 2-3:	POE para elaboración de la fórmula oficial líquida.....	23
Figura 3-3:	POE para control de calidad físico químico.....	24
Figura 4-3:	POE para control de calidad microbiológico.....	24

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO A: POE DE LA ELABORACIÓN DE HIDRATO DE CLORAL AL 10%

ANEXO B: FICHAS TÉCNICAS

ANEXO C: ANÁLISIS DE LA USP

RESUMEN

El presente trabajo de investigación tuvo por objetivo elaborar y controlar la calidad de la fórmula oficial líquida hidrato de cloral como agente sedante, mediante un estudio no experimental y cualitativo. La población de estudio estuvo conformada por dos lotes de 250mL de solución de Hidrato de Cloral al 10% y cada lote fue envasado en frascos de 50mL, con un total de 10 frascos. Para el desarrollo de la investigación se procedió en cuatro fases: se elaboraron procedimientos operativos estandarizados (POE) para la fórmula oficial de hidrato de cloral al 10%, se realizó el control de calidad de la materia prima, se preparó la formulación de hidrato de cloral y se realizó el control de los parámetros organolépticos, físico, químicos y microbiológicos de la formulación. Como resultados se obtuvo que, se elaboraron cuatro POE sobre el control de la materia prima, proceso de elaboración de la formulación y control de calidad de la fórmula oficial de hidrato de cloral; en cuanto al control de calidad de la formulación se sometió la muestra en condiciones de estabilidad acelerada, con una temperatura de 30°C y una humedad del 60%, determinando a los 30 días valores de : $98.515 \pm 0.368\%$ de la concentración de principio activo, 3.570 ± 0.007 de pH, $1.2894 \pm 0,0001$ de densidad y no se observó la presencia de partículas visibles. En cuanto al análisis microbiológico hubo ausencia de bacterias aerobias, mohos, levaduras y *Escherichia coli*. Se concluyó que, la formulación de hidrato de cloral cumplió con los parámetros de calidad descritos en la farmacopea de los Estados Unidos y en el Formulario Nacional, por lo que puede ser aprovechada por sus propiedades sedantes, sobre todo en los pacientes pediátricos. Se recomienda seguir los protocolos establecidos para una correcta elaboración de fórmulas oficiales y magistrales.

Palabras clave: <BIOQUÍMICA Y FARMACIA>, <FÓRMULA OFICIAL>, <HIDRATO DE CLORAL>, <SEDANTE>, <ESTABILIDAD ACELERADA>.



2221-DBRA-UTP-2022

ABSTRACT

The aim of this research work was to elaborate and control the quality of the chloral hydrate liquid officinal formula as a sedative agent, by means of a non-experimental and qualitative study. The study population consisted of two batches of 250 mL of 10% Chloral Hydrate solution and each batch was filled in 50 mL bottles, in a total of 10 bottles. In order to conduct the research, four phases were followed: standard operating procedures (SOP) were developed for the officinal formula of 10% chloral hydrate, quality control of the raw material was carried out, the chloral hydrate formulation was prepared and the organoleptic, physical, chemical and microbiological parameters of the formulation were controlled. As results it was obtained that, four SOPs were elaborated on the control of the raw material, elaboration process of the formulation and quality control of the chloral hydrate officinal formulation; with regard to the quality control of the formulation, the sample was submitted under accelerated stability conditions, with a temperature of 30°C and humidity of 60%, determining the following values after 30 days: $98.515 \pm 0.368\%$ of the active principle concentration, 3.570 ± 0.007 of pH, 1.2894 ± 0.0001 of density and the presence of visible particles was not observed. Regarding the microbiological analysis, there was an absence of aerobic bacteria, molds, yeasts and Escherichia coli. It was concluded that the chloral hydrate formulation complied with the quality parameters described in the United States pharmacopoeia and in the National Form, so it can be used for its sedative properties, especially in pediatric patients. It is recommended to follow the established protocols for a correct elaboration of officinal and magistral formulas.

Key words: <BIOCHEMISTRY AND PHARMACY>, <OFFICIAL FORMULA>, <CHLORAL HYDRATE>, <SEDATIVE>, <ACCELERATED STABILITY>.



Edison Hernán Salazar Calderón
0603184698

INTRODUCCIÓN

Una de las sustancias medicinales tradicionales y cuyo uso continúa en la actualidad es el hidrato de cloral (HC) en la elaboración de fórmulas magistrales a nivel de farmacia hospitalaria, esto principalmente para su administración en niños en caso de requerir un efecto sedante, en su mayoría ante procedimientos de diagnóstico que requieren la inmovilidad del paciente (Campo Angora et al. 1999, p.12).

Hoy en día, no existe una formulación comercial de hidrato de cloral, debido a esta escasez se lo considera un fármaco huérfano, por lo tanto, su preparación se realiza como una formulación extemporánea en las farmacias de los hospitales.

El hidrato de cloral podría decirse que es uno de los hipnóticos más antiguos, se sintetizó hace más de 150 años y se usó como sedante por primera vez en 1869. Esta sustancia puede ser administrada por vía oral o rectal, es de absorción rápida, su metabolismo se da a nivel hepático, de eritrocitos y renal a través de la enzima alcohol deshidrogenasa produciendo el metabolito activo tricloroetanol, que es excretado renalmente tras glucoronización en el hígado, en menor proporción se elimina por la bilis (Campo Angora et al. 1999, p.14).

No se emplea en casos de insuficiencia renal y en pruebas de función pulmonar en lactantes es el sedante de primera elección siendo utilizado ya por más de 25 años, esto gracias a su favorable vía de administración y a que el uso de otros sedantes podría inducir sesgos en las ecuaciones para determinar la función pulmonar. Es por ello que se busca elaborar una formulación óptima para así lograr la reintroducción del uso de este sedante (Falbo Wandalsen et al. 2016, p.5).

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo general

Elaborar una fórmula oficial líquida de Hidrato de Cloral como agente sedante y su control de calidad.

Objetivos específicos

- Determinar la formulación al 10% para la elaboración de la fórmula oficial líquida de Hidrato de Cloral.
- Elaborar el procedimiento operativo estandarizado para la formulación oficial líquida de Hidrato de Cloral.
- Realizar los análisis de control de calidad necesarios para la fórmula oficial líquida de Hidrato de Cloral.

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL

1.1. Antecedentes

A lo largo del tiempo la industria farmacéutica ha desarrollado varios medicamentos con un avance en la calidad y seguridad de los pacientes, sin embargo, existen casos especiales donde es indispensable disponer de otras opciones terapéuticas que sean individualizadas para los pacientes, es allí donde surge la importancia de las fórmulas magistrales y los preparados oficinales, con el fin de obtener un tratamiento personalizado y donde el profesional farmacéutico, es el único que puede llevarlo a cabo (SEFAC, 2017, p. 5).

La farmacotecnia es un área donde se preparan formas farmacéuticas que no están disponibles en el mercado, de forma individualizada a los pacientes, en la dosis adecuada y bajo la prescripción médica, con el objetivo de adaptarse a las necesidades del paciente, cumpliendo con los más altos estándares de calidad (Vásquez y Prieto, 2017, p.2).

Dentro de esta área se puede distinguir la farmacotecnia estéril y no estéril, en la primera se elaboran preparaciones sin carga microbiana, mientras que, la no estéril sí acepta un máximo de pirógenos en su composición. La elaboración de estos productos ya sea en estado líquido, sólido o semisólido, se realiza en áreas destinadas únicamente a la elaboración de fórmulas magistrales o preparados oficinales, para conservar su calidad y evitar el efecto de factores externos como el aire, la presión, la temperatura y la humedad (SVFH, 2021, p.4).

Las fórmulas orales líquidas son una parte importante en la farmacotecnia no estéril, además, frente al problema de fármacos comercializados con dosis estándar para adultos, dejando un vacío terapéutico para la población infantil, se ha dado paso a la elaboración de fórmulas magistrales para cubrir esta necesidad con todos los requisitos de seguridad y efectividad (González, 2021, p. 4).

Los pacientes pediátricos son un grupo que requieren la elección de medicamentos adecuados, debido a esto, las formulaciones magistrales y los preparados oficinales se han convertido en la alternativa más beneficiosa, donde es imprescindible que la medicación vaya acorde al desarrollo y madurez fisiológica (Garnica, 2018, p. 16).

El hidrato de cloral, uno de los preparados oficinales más usados en pediatría, fue sintetizado en 1832 por Justin Liebig y ha sido usado como hipnótico o sedante, con el objetivo de poder realizar ciertos procesos diagnósticos así como procedimientos dentales, al ser considerada una preparación fácil de usar y segura por vía oral (Gauillard et al. 2017, p.5).. A nivel hospitalario, se ha establecido como el medicamento de elección sobre todo en niños menores a 5 años, siendo seguro bajo condiciones como dosis de 25-50 mg/kg sin exceder el 1 gramo y sin repetir dosis (Dutto y Uema 2017, p.10).

Una investigación sobre “Evaluación de la estabilidad de un jarabe de hidrato de cloral al 7% en envases mono y multidosis bajo condiciones ambiente y de refrigeración”, determinó que, al almacenar frascos monodosis y un frasco multidosis en condiciones ambientales y las demás muestras en el frigorífico, se observó que el hidrato de cloral al 7% conservado en envases de vidrio se puede almacenar alrededor de 180 días y al almacenarse a 20 °C y 5 °C no hubo ninguna pérdida de concentración, por tanto, las farmacias hospitalarias, podrían fijar una fecha de caducidad de al menos 6 meses bajo las condiciones mencionadas (Bustos, L et al. 2018, 21).

Un estudio sobre “Los conocimientos, actitudes y prácticas (CAP) de los médicos en los servicios de neonatología del Ecuador en relación al tratamiento del dolor” menciona que, para combatir el dolor neonatal se pueden tomar medidas tanto farmacológicas como no farmacológicas y los grupos de medicamentos mayormente utilizados son los opioides, no opioides, hipnóticos, sedantes y anestésicos locales, encontrándose al hidrato de cloral como un agente sedante e hipnótico (Ortiz et al. 2019, p.10).

El Ministerio de Salud Pública en el boletín de “Medicamentos de difícil acceso que requiere la red pública integral – RPIS para el año 2019”, señaló que, se requerirán unidades de hidrato de cloral líquido oral de 100mg/ml en las unidades de la red integral de salud (10.174 frascos) y en los institutos del IESS (1.360 frascos) para el año 2019, notándose la necesidad del uso de ese producto en el país (MSP, 2019, p. 1).

1.2. Bases teóricas

1.2.1. Farmacotecnia

La farmacotecnia se encarga del estudio de las manipulaciones que se realiza a la materia prima para darle una forma farmacéutica que no esté disponible en el mercado, además, son preparaciones individualizadas para determinados pacientes bajo prescripción médica, en la dosis adecuada y con un nivel de calidad ideal. La principal función es elaborar una serie de formulaciones normalizadas así como preparación intravenosas, según los requerimientos del paciente. El área de farmacotecnia debe distribuirse de la siguiente forma (Vásquez y Prieto, 2017, p. 2):

- Área de elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales.
- Área de almacenamiento
- Área de dispensación
- Área de vestuario

El profesional bioquímico farmacéutico es el responsable de verificar los requisitos de calidad de la materia prima, considerar la composición de coadyuvantes y excipientes ya que influyen en la

estabilidad de la preparación así como en las alergias o efectos adversos que podrían presentarse. También controla que los productos elaborados se realicen siguiendo las normas de calidad, seguridad, eficacia y que cumpla con el efecto terapéutico según las necesidades del paciente (SEFH, 2020, p. 1).

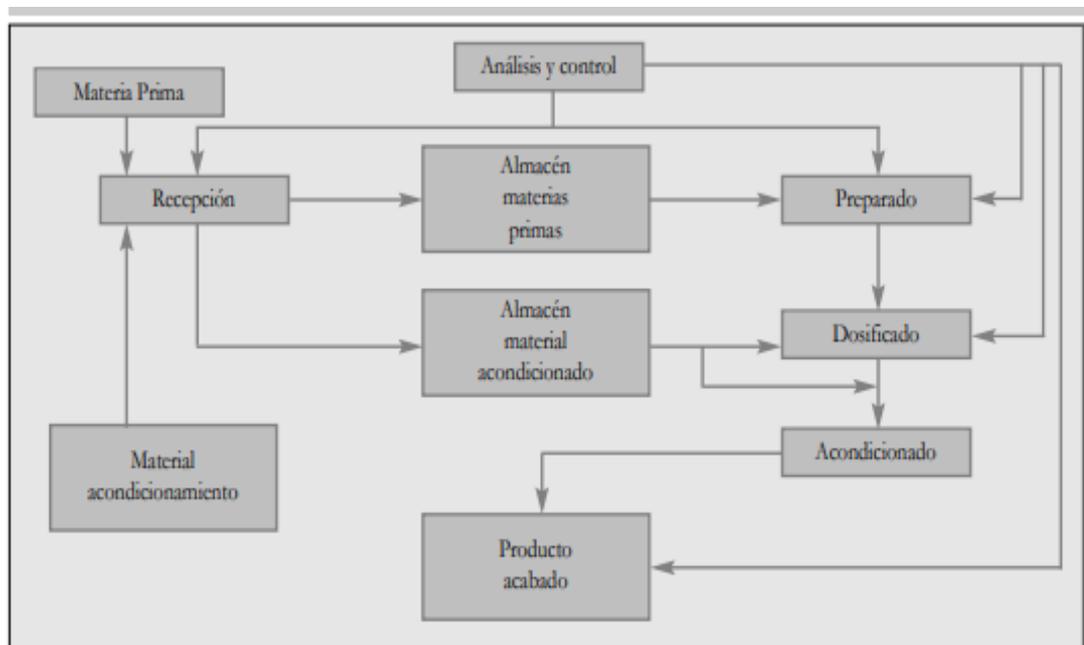


Figura 1-1. Organización en el área de farmacotecnia.

Fuente: Arias, I. Farmacotecnia, 2017.

Dentro de los criterios y estándares de farmacotecnia se encuentran los siguientes (Arias et al, 2017, p. 479):

- 1) Estructura
 - Zona para elaboración y control de las formulaciones
 - Un farmacéutico responsable
 - Personal calificado
- 2) Área de laboratorio
 - Ensayos de análisis y control de la materia prima
 - Realización de fórmulas normalizadas
 - Instrumental necesario para el control y elaboración
- 3) Recepción de la materia prima
 - Identificar el material recibido
- 4) Análisis de materia prima
 - Cumplimiento de formularios oficiales y farmacopeas
 - Fichas analíticas de la materia prima
- 5) Elaboración

- Protocolos de elaboración y envasado
- 6) Control del producto terminado
 - Protocolo de control de calidad
 - Registro de los lotes fabricados
 - Identificación y envasado de productos
 - En la fórmula individualizada debe constar el nombre del paciente

1.2.1.1. Farmacotecnia estéril

Las formas farmacéuticas estériles no deben presentar carga microbiológica de ningún tipo, ni contener pirógenos, además, tienen una susceptibilidad microbiana alta (ARCSA, 2017, p. 4).

Cuando el medicamento va a ser aplicado por vía intravenosa, debe cumplir con el requisito de apirogenicidad, es decir, el producto estará libre de componentes que puedan elevar la temperatura corporal después de la administración, ya sea por partículas en suspensión o por endotoxinas bacterianas. En el caso de colirios y ungüentos oftálmicos no es necesario cumplir con estos requisitos (Pabón y González, 2018, p. 9).

Tabla 1-1: Formas farmacéuticas estériles

Forma farmacéutica	Tipo
Líquidas	Soluciones parenterales
	Soluciones oftalmológicas
	Emulsiones intramusculares
	Suspensiones intramusculares
Sólidas	Polvo estéril
	Liofilizados
Semi sólidos	Ungüento oftalmológico

Fuente: Pabón, Y. Formas farmacéuticas, 2017.

Realizado por: Salas, Cynthia, 2022.

Para la elaboración de productos estériles es necesario contar con una sala blanca donde se controlen los factores externos como las partículas contenidas en el aire, humedad, luz, temperatura y presión. La sala blanca se clasifica según tres criterios (SVFH, 2021, p. 13):

- Tamaño y número de partículas del polvo
- Límite de contaminación microbiana
- Por el flujo multidireccional o unidireccional de aire

1.2.1.2. Farmacotecnia no estéril

En la farmacotecnia no estéril se incluyen las formulaciones que permiten una carga limitada de microorganismos, es decir, no se requiere de una completa esterilidad en el proceso de elaboración o acondicionamiento, sin embargo, se procura el mínimo de contaminación posible. Dentro de las formas farmacéuticas no estériles se encuentran (Portilla y Rincón, 2016, p. 7):

Tabla 2-1: Formas farmacéuticas no estériles

Forma farmacéutica	Tipo
Líquidas	Jarabe
	Suspensiones
Sólidas	Tabletas
	Cápsulas
	Polvos
Semi sólidos	Óvulos
	Cremas
	Ungüentos
	Supositorios

Fuente: Portilla, D. Guía para el área de farmacotecnia, 2017.

Realizado por: Salas, Cynthia, 2022.

En la farmacotecnia no estéril se permite una cantidad máxima de pirógenos, pero debe existir ausencia de patógenos, las formas farmacéuticas líquidas y semisólidas tiene una susceptibilidad microbiológica media y los sólidos una susceptibilidad microbiológica baja (ARCSA, 2017, p. 4).

1.2.2. Fórmulas magistrales

Una fórmula magistral es un producto medicinal elaborado por un profesional bioquímico farmacéutico o bajo la dirección del mismo, para atender una necesidad de un paciente en específico bajo una prescripción facultativa, de acuerdo a las buenas prácticas de elaboración y control de calidad de las preparaciones magistrales, además, estas formulaciones son de despacho inmediato (ARCSA, 2019, p. 40).

En farmacia, para la formulación se requiere de la combinación de varias sustancias químicas hasta formar un medicamento y se parte de una investigación del fármaco y los excipientes, para determinar si es adecuado para el paciente y si resultaría un medicamento estable (Pérez, P 2019, p.4).

Las fórmulas magistrales deben cumplir los siguientes requisitos (Piñeiro, 2018, p. 14):

- Se elaborarán en las oficinas de farmacia
- Se realizará la formulación bajo las normas de fabricación y control de calidad
- Irán acompañadas del nombre del bioquímico farmacéutico responsable de la preparación

- Se colocará la información con su identificación y medidas de conservación y uso

1.2.2.1. Control de calidad de fórmulas magistrales

Los ensayos de control de calidad permiten identificar y valorar la cantidad y calidad del medicamento, garantizando que, su presentación asegure la dosis que se administrará al paciente y se cumpla con el fin terapéutico, garantizando el control del proceso de manufactura y ofreciendo productos de calidad (Daste, 2017, p.10).

Para las formas farmacéuticas como suspensiones, soluciones y emulsiones se exige la realización de los siguientes ensayos: análisis organoléptico, control del contenido, pH y hermeticidad del cierre (Bustos, 2016, p.19).

Es necesario realizar los ensayos descritos para las formulaciones magistrales, pero también un estudio de la estabilidad, para verificar los parámetros físicos, químicos y microbiológicos que presenta el medicamento, además, es posible determinar su fecha de vencimiento para poder programar la elaboración y de acuerdo a la dispensación de cada formulación según el requerimiento de los pacientes (Bustos, 2016, p.19).

1.2.3. Preparados oficinales

Los preparados oficinales son medicamentos enumerados y descritos en textos oficiales como el Formulario Nacional y son elaborados bajo las normas de correcta fabricación y control de calidad bajo la dirección del bioquímico farmacéutico, se dispensan en el servicio de farmacia los productos destinados a los pacientes que los requieren (AEMPS, 2021, p. 12).

Los preparados oficinales deben cumplir con las siguientes características (Piñeiro, 2018, p. 15):

- Deben estar descritos en el formulario nacional
- Deben estar numerados
- Se elaborarán en la oficina de farmacia
- Serán dispensados con el nombre genérico
- El producto tendrá el nombre del farmacéutico encargado de la elaboración
- Tendrá la información sobre su identificación y el correcto uso y conservación

1.2.3.1. Control de calidad de preparados oficinales

Para garantizar el control de calidad de los preparados oficinales se debe (REDEAMI, 2017, p. 35):

- Seguir los procedimientos validados y escritos

- Disponer de equipos e instalaciones adecuadas
- Utilizar equipos que estén calibrados
- Llevar registros para verificar la trazabilidad de las preparaciones
- Registrar los ensayos de control de calidad
- Guardar una muestra de cada preparado oficial y conservarlo por un año.

Tabla 3-1: Ensayos de calidad según la forma farmacéutica

Forma farmacéutica	Ensayos
Suspensiones, jarabes, emulsiones	Características organolépticas pH Densidad Viscosidad Ensayo de liberación y degradación Control microbiológico
Suspensiones y soluciones oftálmicas	Características organolépticas pH Ensayo de degradación Ensayo de esterilidad Valoración del principio activo
Suspensiones y soluciones inyectables	Características organolépticas pH Humedad Control de peso y volumen Ensayo de esterilidad Pirógenos o endotoxinas de bacterias
Comprimidos, cápsulas, grageas	Dureza Prueba de desintegración Desintegración Uniformidad de dosis Ensayo de liberación y degradación Control microbiológico
Cremas y geles	Características organolépticas Viscosidad pH Valoración del principio activo Control microbiológico

Fuente: Portilla, D. Guía para el área de farmacotecnia, 2017.

Realizado por: Salas, Cynthia, 2022.

1.2.4. Formas farmacéuticas orales líquidas

Las fórmulas orales líquidas se caracterizan por ser de fácil administración, mayor flexibilidad en las dosis, se adaptan al peso y edad del paciente, además, son las formas farmacéuticas de elección en el grupo pediátrico. Sin embargo, desde el punto de vista galénico, también existen varios inconvenientes como problemas de estabilidad, incompatibilidad físico química y riesgo de contaminación bacteriana. Todo esto, tiene implícito el uso de vehículos compatibles para facilitar tanto la administración del fármaco como adicionar los excipientes adecuados a la formulación, para obtener un medicamento, seguro, estable y eficaz. Dentro de los vehículos más utilizados se encuentran los siguientes (SEFH, 2020, p. 7):

- 1) Agua: se requiere de agua purificada
- 2) Jarabe: es una preparación acuosa de administración oral, generalmente con consistencia viscosa y sabor dulce, presenta los siguientes componentes:
 - Agua purificada
 - Edulcorantes artificiales
 - Conservantes
- 3) Polialcoholes
- 4) Derivados de celulosa

Además, los vehículos son seleccionados de acuerdo a los siguientes parámetros (SEFH, 2020, p. 8):

- Polaridad
- pH
- Características físico-químicas del principio activo

1.2.5. Hidrato de Cloral

El hidrato de cloral es el sedante ampliamente utilizado en los procedimientos indoloros en la población pediátrica, es un medicamento que se metaboliza en el hígado a tricloroetanol, que es el agente responsable del efecto hipnótico (López et al. 2016, p.20). Se presenta en forma de cristales incoloros, tiene un aroma penetrante y un sabor ligeramente amargo, se caracteriza por ser muy soluble en agua, sin embargo, debido a su sabor y su acción irritante a nivel de la mucosa gástrica, es aconsejable que se administre de forma diluida (Bustos et al. 2018, p.32).

En varios países como Canadá, Estados Unidos, Australia y Gran Bretaña, el hidrato de cloral es comercializado en diferentes formas solubles o en cápsulas. En España una de las formas farmacéuticas más comercializadas es en solución con procaína y otras sustancias para la aplicación tópica. Para su acción sedante se prepara en hospitales bajo la forma de preparado oficial generalmente como un jarabe o enema (Campo et al. 2016, p.5).

Este medicamento induce el sueño en un período corto de 30 a 60 minutos y su efecto dura alrededor de 4 a 8 horas, además, no causa excitación neurológica, ni tiene efecto en la tensión sanguínea o sobre la respiración, únicamente produce una ligera depresión en el sistema nervioso central (Bustos 2018, p.27).

1.2.5.1. Usos clínicos del hidrato de cloral

El hidrato de cloral es una formulación que actúa como sedante, por lo cual, es usado en el tratamiento de insomnio a corto plazo, además, alivia la ansiedad en los pacientes al inducir el sueño previo a una intervención quirúrgica. También después de una cirugía es utilizado para el dolor y para tratar algunos síntomas debido a la abstinencia del consumo de alcohol (Dutto y Uema, 2017, p. 2).

1.2.5.2. Vía de administración

El jarabe de hidrato de cloral presenta la siguiente posología y método de administración (CECMED, 2017, p. 2):

1) Insomnio

- Se administra en adultos de 500 mg a 2 g (representa 1 a 3 cucharaditas), en la noche, debe estar diluido en jugo de frutas.
- En niños 50 mg/Kg en la noche, la dosis máxima es de 1 gramo por dosis única, debe estar diluida en leche o agua.

Hasta los 10 kg de peso corresponde 1 cucharadita de jarabe.

De 10-20 kg corresponde 1-1 ½ cucharaditas de jarabe.

Si tiene más de 20 kg le corresponde 1 ½ cucharadita de jarabe.

2) Sedación

- En adultos se administra 250 mg cada 8 horas, después de cada comida.
- En niños se administra de 25 a 50 mg/Kg con una dosis máxima de 1 g/día.

Hasta 10 kg de peso le corresponde ½-1 cucharadita de jarabe.

De 10-20 kg le corresponde 1-1 ½ cucharaditas de jarabe.

Si tiene más de 20 kg le corresponde 1 ½ cucharaditas de jarabe.

3) Preoperatorio

- Se administra de 500 mg a 1 gramo, alrededor de 30 minutos antes de la cirugía del paciente y se recomienda una dosis máxima de 2 gramos.

1.2.5.3. Reacciones adversas

Dentro de las principales reacciones adversas que presenta el hidrato de cloral se encuentra (Campo, 2017, p. 172):

- Náuseas
- Irritación gástrica
- Distensión abdominal
- Vómito
- Arritmia cardiaca
- Cefalea
- Ataxia
- Alucinaciones
- Urticaria
- Rash cutáneo
- Convulsiones
- Debilidad severa
- Disnea
- Hipotensión
- Daño hepático
- Daño renal

1.2.5.4. Precauciones en su uso

El hidrato de cloral debe ser administrado bajo las siguientes precauciones (Pediámecum, 2018, p. 2):

- Usar con precaución en recién nacidos ya que podría darse una acumulación del fármaco y sus metabolitos.
- El uso prolongado puede causar hiperbilirrubinemia en recién nacidos.
- Es posible desarrollar tolerancia al efecto hipnótico, el tiempo máximo de uso es dos semanas.
- El tricloroetanol ha demostrado ser carcinogénico en ratones.
- En niños sedados con este medicamento se ha observado daño neurológico permanente debido al deterioro de la función respiratoria y apnea obstructiva del sueño.
- Debe usarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiacas o insuficiencia renal crónica.
- Puede provocar ataques agudos de porfiria
- La administración es exclusivamente bajo supervisión médica.

1.2.5.5. Interacciones

El hidrato de cloral puede presentar interacciones con las siguientes sustancias y medicamentos (CECMED, 2017, p. 3):

- Alcohol
- Sustancias depresoras del sistema nervioso central
- Anticoagulantes orales
- Furosemida
- Causa falsos positivos en los exámenes de glucosa en orina

1.2.5.6. Formulación de hidrato de cloral

Según el Formulario Nacional el jarabe de hidrato de cloral al 10% deberá cumplir las siguientes especificaciones (Tarno et al., 2019, p. 344):

1) Código: FN/2003/FMT/010

2) Formulación:

- Hidrato de cloral
- Esencia
- Colorante
- Agua purificada
- Jarabe simple

3) Entorno

No se requiere de condiciones especiales, se basa en los parámetros de elaboración de jarabes

4) Envasado

Se deberá colocar en un frasco con cierre hermético

5) Conservación

Debe almacenarse en un frasco cerrado y a una temperatura menor a los 30°C

6) Características del producto acabado

Una solución líquida transparente

7) Tiempo de validez

El jarabe puede durar un período de 2 semanas

8) Observaciones

- Puede ocasionar intoxicaciones agudas o crónicas
- Se pueden producir síntomas similares al alcoholismo
- La intoxicación se trata con lavado gástrico o carbón activado
- Puede causar alergia si el paciente presenta sensibilidad a algún componente

1.2.6. Procedimiento operativo estándar

Los procedimientos operativos estándar (POEs) son instructivos donde se detallan tareas específicas, para llevar un control del proceso y minimizar las desviaciones o errores, asegurando que las tareas se realicen de forma adecuada, además, es importante que los conozca todo el personal del área donde se implementa (Naranjo, 2015, p.5).

En estos procedimientos escritos se detallan las tareas, funciones y responsabilidades a desarrollarse en un lugar determinado, este documento debe incluir lo siguiente (ANMAT, 2015, p. 1):

- Redactar la actividad que se realiza
- Realizar la actividad
- Registrar lo que se ha realizado
- Verificar lo que se ha realizado
- Hacer correcciones y mejoras

A nivel de la estructura, los POEs deben incluir la siguiente información (LQMS, 2015, p. 110):

- Título
- Objetivo del documento
- Instrucciones a seguir
- Nombre de la persona que elaboró el POE
- Firma de la persona que aprobó el POE
- Fecha de la aprobación

Ventajas:

- Mejora la comunicación interna
- Permite desarrollar auto inspecciones
- Suministra un registro para llevar un control del proceso
- Elimina el riesgo de error, asegurando que el proceso se realice de manera segura (ANMAT, 2015, p. 2).

CAPÍTULO II

2. MARCO METODOLÓGICO

2.1 Lugar de investigación

El presente trabajo experimental tuvo lugar en la Facultad de Ciencias de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, en las instalaciones del laboratorio de Fórmulas Magistrales y Oficinales, Tecnología Farmacéutica y Microbiología Aplicada.

2.2 Población de estudio

La población de estudio estuvo conformada por dos lotes de 250mL de solución de Hidrato de Cloral al 10% y cada lote fue envasado en frascos de 50mL, con un total de 10 frascos.

2.3 Tamaño de la muestra

La muestra estuvo conformada por dos lotes de 5 frascos de 50mL de solución de Hidrato de Cloral al 10% en cada uno.

2.4 Materiales, reactivos y equipos

2.4.1. *Materiales*

- Mortero
- Espátula
- Vasos de precipitación
- Varilla de agitación
- Piseta
- Probetas
- Balones de aforo
- Frascos de vidrio ambar con tapa
- Erlenmeyers
- Picnómetros
- Buretas
- Soporte para bureta

- Cajas Petri
- Asa de Digralsky de vidrio
- Tubos de ensayo
- Gradilla
- Papel aluminio
- Mechero
- Jeringuillas

2.4.2. Reactivos

- Hidrato de Cloral (Principio Activo)
- Sacarosa
- Agua destilada o purificada
- Saborizante
- Colorante
- Solución de Fenolftaleína
- Hidróxido de Sodio 1N
- Ácido Sulfúrico 1N
- Hidróxido de Sodio 0,1N
- Agar TSA (Agar digerido de caseína y soja)
- Agar Saboraud
- Agar MacConkey
- Peptona

2.4.3. Equipos

- Balanza
- Agitador magnético
- Estufa
- pHmetro
- Cronómetro
- Autoclave
- Estufas
- Cabina de flujo laminar

2.5. Metodología

2.5.1 Elaboración del Procedimiento Operativo Estandarizado (POE) para la fórmula oficial líquida de Hidrato de Cloral al 10%

Se elaboró el POE con base al POE realizado para el Laboratorio de Fórmulas magistrales y oficinales de la Facultad de Ciencias, ESPOCH.

La estructura base del POE cuenta con los apartados de: objetivo, alcance, responsable, definiciones, desarrollo, referencia, cambios, registros y anexos.

Los POEs para la fórmula oficial líquida de Hidrato de Cloral al 10% se redactaron con base a información bibliográfica recopilada principalmente de Farmacopeas y Formularios Nacionales y posteriormente se adaptaron a los lineamientos del POE realizado por Silva (2020) para el Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales, los cuales fueron sometidos a revisión, corregidos y aprobados. En los POEs se refirió información del control de calidad de la materia prima y de la elaboración y control de calidad del producto terminado.

2.6. Control de calidad de la materia prima

Para el control de calidad de la materia prima se evaluó características organolépticas con base a lo descrito en el Formulario Nacional 2da edición de la AEMPS y la valoración se realizó con base a lo descrito en la Farmacopea de los Estados Unidos USP 35 – NF 30.

2.6.1. Control de calidad del hidrato de cloral

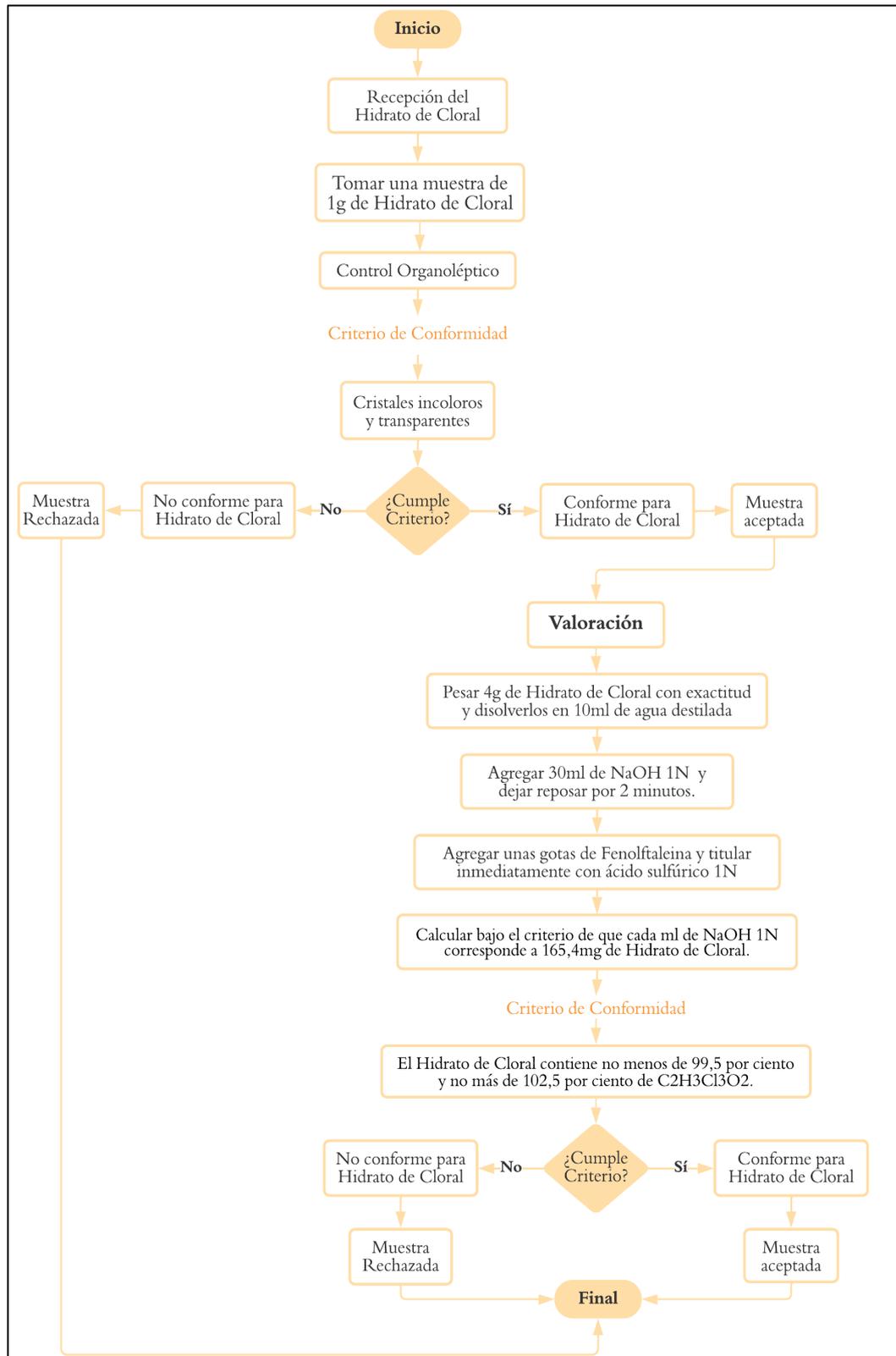


Figura 1-2. Control de calidad del Hidrato de Cloral

Realizado por: Salas, Cynthia, 2022.

2.7. Preparación de la fórmula oficial líquida de hidrato de cloral

La preparación tuvo como base el Procedimiento Normalizado para Elaboración de Jarabes descrita en el Formulario Nacional 2da edición de la AEMPS(biblio). Obteniéndose la siguiente formulación para preparar 250ml de jarabe de Hidrato de Cloral al 10% :

Hidrato de Cloral.....25g
Sacarosa.....65%
Agua purificada.....c.s.p. 250ml
Saborizante.....c.s.
Colorante.....c.s.

Cada lote se envaso en frascos de vidrio ámbar con cierre hermético. Una vez preparados los 2 lotes de 250ml de Hidrato de Cloral al 10%, se dividió en botellas de vidrio ámbar de 50ml, a partir de los cuales se procedió a realizar los análisis de control de calidad para verificar su calidad y los parámetros microbiológicos.

2.8. Control de calidad de la fórmula oficial líquida de hidrato de cloral al 10%

La solución de Hidrato de Cloral al 10% se elaboró tomando como referencia las características y procedimiento descritos en la Farmacopea de los Estados Unidos “USP 35” y en el Formulario Nacional 2da edición de la AEMPS.

Tabla 1-2: Análisis de control de calidad de la solución de hidrato de cloral

Parámetros	Análisis	Método
Organolépticos	Consistencia	AEMPS FN 2da ed.
	Transparencia	AEMPS FN 2da ed.
	Partículas visibles	-
Físicos	Densidad	USP 35 <841>
Químicos	Valoración del Hidrato de Cloral	USP 35 NF 30
	pH	USP 35 <791>
Microbiológicos	Aerobios	USP 35 <1111>
	Mohos y Levaduras	USP 35 <1111>
	<i>Escherichia coli</i>	USP 35 <1111>

Fuente: (Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos de América, Consejo de Expertos and Comités de Expertos 2012).

Realizado por: Salas, Cynthia, 2022.

2.8.1. Análisis organoléptico

Para este análisis se determinó la consistencia la cual debe ser líquida y la transparencia que debe tener el jarabe, esto basándonos en el Formulario Nacional 2da ed.

2.8.2. Análisis físico

Se determinó la densidad en base a lo descrito en la USP35 <841> método I usando picnómetros limpios y secos, con los cuales se procedió a pesar primero el vacío, posteriormente el picnómetro con agua y por último el picnómetro con la muestra, para posteriormente determinar su densidad mediante la fórmula:

$$d = \frac{m(3) - m(1)}{m(2) - m(1)} \times 1$$

Donde:

m(1) = peso del picnómetro vacío.

m(2) = peso del picnómetro con agua.

m(3) = peso del picnómetro con muestra.

1 = densidad del agua.

2.8.3. Análisis químico

2.8.3.1. Valoración de la solución oral de hidrato de cloral

En la valoración del principio activo en la solución oral de Hidrato de Cloral se utilizó la monografía descrita en la USP 35 NF30 por lo que se transfirió 25 ml de la muestra a un matraz Erlenmeyer de 250ml, luego se agregó 30 ml de NaOH 1N y se mezcló para luego dejarlo en reposo durante 2 minutos, se agregó 2 gotas de fenolftaleína y se valoro inmediatamente el exceso de NaOH con ácido sulfúrico 1N y el volumen de NaOH consumido se designó como "A". Luego se transfirió 5ml de la muestra a otro matraz Erlenmeyer de 250ml y se agregó 10 gotas de fenolftaleína y se valoro con NaOH 0,1N y el volumen de NaOH consumido se designó como "B". Después se procedió a calcular el peso en mg de Hidrato de Cloral en la solución oral mediante la fórmula:

$$mg \text{ Hidrato de Cloral} = 165,4(A - 0,5B)$$

Donde:

A= volumen de NaOH 1N consumido en la primera valoración

B= volumen de NaOH 0,1N consumido en la segunda valoración

2.8.3.2. pH

La USP 35 define el pH como el valor dado por un instrumento potenciométrico (medidor de pH) apropiado, adecuadamente normalizado; y nos dice que las mediciones se realizan a 25 +/- 2 °C, a menos que se especifique algo diferente en las monografías individuales. Por lo que se procedió

a limpiar y calibrar con soluciones buffer el pHmetro, para luego realizar las respectivas mediciones de la muestra, donde, tomamos una porción de la muestra suficiente para que el electrodo se sumerja en ella, sumergimos el electrodo y esperamos el tiempo necesario hasta que la medida se estabilice y el pHmetro nos indique que ya está estabilizada y por tanto ese es el valor del pH.

2.8.4. Análisis microbiológico

Para el análisis microbiológico nos basamos en el capítulo general <1111> Examen microbiológico de productos no estériles: criterios de aceptación para preparaciones farmacéuticas y sustancias de uso farmacéutico de la USP 35 en la Tabla 1 donde nos indica los Criterios de Aceptación para la Calidad Microbiológica de Formas Farmacéuticas No Estériles y nos basamos en el apartado de Preparaciones acuosas para uso oral la cual dice que el Recuento Total de Microorganismos Aerobios debe ser menor a 10^2 ufc/mL, el Recuento Total combinado de Hongos Filamentosos y Levaduras debe ser menor a 10^1 ufc/mL y debe presentar ausencia de *Escherichia coli*.

En cuanto al examen microbiológico se realizó de acuerdo a los métodos proporcionados en el Capítulo <61> Pruebas de Recuento Microbiano y en el Capítulo <62> Pruebas de Microorganismos Específicos, por lo que se procedió a realizar la preparación de la muestra tomando en cuenta que es un producto soluble en agua por tanto se realizó una dilución 1:10 en peptona previamente preparada siguiendo las directrices del envase, luego se procedió a preparar los agares necesarios para cada prueba siguiendo de igual manera las directrices del envase de cada agar los cuales se escogieron los propuestos por la USP 35 donde para microorganismo aerobios se utilizó agar digerido de Caseina y Soja (TSA) y se incubó a una temperatura de 30 a 35 °C por 24 y 72 horas; para hongos filamentosos (mohos) y levaduras se utilizó el agar Saboraud y se incubó a una temperatura de 20 a 25 °C por 120 horas y por último para *Escherichia coli* se utilizó el agar MacConkey y se incubó a una temperatura de 30 a 35 °C por 24 y 72 horas.

CAPÍTULO III

3. MARCO DE RESULTADOS, ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados obtenidos de la elaboración y control de calidad de la fórmula oficial líquida de Hidrato de Cloral, la cual se utiliza como agente sedante.

3.1. Procedimientos operativos estandarizados para la fórmula oficial líquida de hidrato de cloral al 10%

Se elaboraron cuatro POES con el fin de garantizar la calidad de la materia prima, la adecuada formulación de la fórmula oficial líquida de Hidrato de Cloral al 10% y su control de calidad a nivel físico-químico y microbiológico.

3.1.1. POE para el control de calidad del principio activo hidrato de cloral

Este POE se elaboró con el fin de evaluar los parámetros de calidad que deben cumplir las materias primas de la formulación Hidrato de Cloral, tomando como referencia documentos oficiales como la USP y el Formulario Nacional 2da edición de la AEMPS.

<i>Laboratorio de Fórmulas magistrales y oficinales de la Facultad de Ciencias – ESPOCH.</i>	POE PARA LA VALORACION DEL PRINCIPIO ACTIVO DE HIDRATO DE CLORAL	CODIGO: POE VPA 01 Página: 1 Edición: 2021
POE PARA LA VALORACION DEL PRINCIPIO ACTIVO HIDRATO DE CLORAL Laboratorio de Fórmulas magistrales y oficinales de la Facultad de Ciencias – ESPOCH.		
REDACTADO POR: CYNTHIA SALAS	REVISADO POR: BQF VALERIA RÓDRIGUEZ	APROBADO POR: BQF VALERIA RÓDRIGUEZ
FECHA DE REDACCION: 2021-08-11	FECHA DE REVISION: 2021-08-12	FECHA DE APROBACION: 2021-08-13
VERSION ORIGINAL FIRMA:	FECHA DE VIGENCIA:	FIRMA DE REVISION: FECHA VIGENCIA:

Figura 1-3. POE para el control de calidad del principio activo

Realizado por: Salas, Cynthia, 2022.

3.1.2. POE para la elaboración de la fórmula oficial líquida de hidrato de cloral al 10%

El POE de la elaboración de la fórmula oficial líquida Hidrato de Cloral al 10%, se realizó con el objetivo de contar con una guía en el desarrollo, que permita obtener una formulación óptima que se ajuste a los parámetros de calidad de los documentos oficiales.

Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Ciencias – ESPOCH.	POE PARA CONTROL DE CALIDAD DE LA FORMULA OFICIAL LIQUIDA DE HIDRATO DE CLORAL AL 10%	CODIGO: Página: 1 Edición:
POE PARA LA ELABORACION DE LA FORMULA OFICIAL LIQUIDA DE HIDRATO DE CLORAL AL 10%		
Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Ciencias – ESPOCH.		
REDACTADO POR: CYNTHIA SALAS.	REVISADO POR: Dra. Nelly Guananga.	APROBADO POR:
FECHA DE REDACCION: 06-07-2021	FECHA DE REVISION:	FECHA DE APROBACION:
VERSION ORIGINAL	FECHA DE VIGENCIA:	FIRMA DE REVISION:
FIRMA:		FECHA VIGENCIA:

Figura 2-3. POE para la elaboración de la fórmula oficial líquida de Hidrato de Cloral al 10%.

Realizado por: Salas, Cynthia, 2022.

3.1.3. POE para el control de calidad físico-químico de la fórmula oficial líquida

El POE del control de calidad físico químico del Hidrato de Cloral al 10%, se realizó con el objetivo de contar con una guía sobre los ensayos que permitan determinar si la formulación cumple con los parámetros de calidad como:

- La valoración física de partículas visibles
- Concentración de principio activo
- Densidad
- pH.

<i>Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Ciencias – ESPOCH.</i>	POE PARA EL CONTROL DE CALIDAD FISICO- QUIMICO DE LA FORMULA OFICINAL LIQUIDA DE HIDRATO DE CLORAL AL 10%	CODIGO:	
		Página: 1	Edición:
<p>POE PARA EL CONTROL DE CALIDAD FISICO-QUIMICO DE LA FORMULA OFICINAL LIQUIDA DE HIDRATO DE CLORAL AL 10%</p> <p>Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Ciencias – ESPOCH.</p>			
REDACTADO POR: CYNTHIA SALAS.	REVISADO POR: Dra. Nelly Guananga	APROBADO POR:	
FECHA DE REDACCION: 06-07-2021	FECHA DE REVISION:	FECHA DE APROBACION:	
VERSION ORIGINAL	FECHA DE VIGENCIA:	FIRMA DE REVISION:	FECHA VIGENCIA:
FIRMA:			

Figura 3-3. POE para el control de calidad físico-químico

Realizado por: Salas, Cynthia, 2022.

3.1.4. POE para el control de calidad microbiológico del principio activo y de la fórmula oficial líquida de Hidrato de Cloral al 10%

El POE del control de calidad microbiológico del Hidrato de Cloral al 10%, se realizó con el objetivo de contar con una guía sobre los análisis de la presencia de microorganismos y si se encuentran dentro de los límites permitidos por los documentos oficiales, tomando en consideración que, la fórmula oficial debe ser inocua, por lo tanto, libre de bacterias, hongos y otros microorganismos patógenos que representen un riesgo para la salud del paciente.

<i>Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Ciencias – ESPOCH.</i>	POE PARA EL CONTROL DE CALIDAD MICROBIOLÓGICO DE LA FORMULA OFICINAL LIQUIDA DE HIDRATO DE CLORAL AL 10%	CODIGO:	
		Página: 1	Edición:
<p>POE PARA EL CONTROL DE CALIDAD MICROBIOLÓGICO DE LA FORMULA OFICINAL LIQUIDA DE HIDRATO DE CLORAL AL 10%</p> <p>Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Ciencias – ESPOCH.</p>			
REDACTADO POR: CYNTHIA SALAS.	REVISADO POR: Dra. Nelly Guananga	APROBADO POR:	
FECHA DE REDACCION: 06-07-2021	FECHA DE REVISION:	FECHA DE APROBACION:	
VERSION ORIGINAL	FECHA DE VIGENCIA:	FIRMA DE REVISION:	FECHA VIGENCIA:
FIRMA:			

Figura 4-3. POE para el control de calidad microbiológico

Realizado por: Salas, Cynthia, 2022..

3.2. Resultados del análisis de la materia prima

Se realizó el análisis del principio activo Hidrato de Cloral, como materia prima para realizar la fórmula oficial líquida de Hidrato de cloral al 10%, obteniendo los resultados que se indican a continuación.

Tabla 1-3: Resultados de los análisis a la materia prima

		Materia Prima
Parámetros Analizados		Hidrato de Cloral
% Concentración		99.6535%
Microbiológico	Aerobios	Negativo
	Mohos y Levaduras	Negativo
	<i>E. coli</i>	Negativo
El análisis microbiológico se realizó por duplicado y con una muestra blanco		

Realizado por: Salas, Cynthia, 2022.

Cálculos para la concentración de Hidrato de Cloral:

Cada ml de NaOH corresponde a 165,4mg de Hidrato de Cloral.

30ml (NaOH) – 5,9ml (H₂SO₄) = 24,1ml NaOH

1ml NaOH → 165,4mg Hidrato de Cloral

24,1ml NaOH → X= 3986,14 mg Hidrato de Cloral

1000mg → 1g

3986,14mg → 3,98614g

4g → 100%

3,98614 → X

X= 99,6535 %

A nivel de la industria farmacéutica uno de los aspectos claves es el control de calidad para garantizar la obtención de productos seguros, eficaces, inocuos y de calidad, teniendo en cuenta que el proceso inicia con la aprobación de la materia prima para dar paso a la producción de los medicamentos que se ajusten a los estándares internacionales de calidad (Daste, 2018, p. 3).

En un estudio realizado en Madrid sobre la importancia del control de calidad de la materia prima utilizada en la fórmula magistral y preparados oficinales, se determinó que, en el área de farmacotecnia se certifica a diario la calidad de la materia prima, teniendo en cuenta los boletines analíticos que entregan los proveedores. Además, se deben tomar en consideración las limitaciones técnicas para realizar controles analíticos sencillos como pH, densidad o pruebas colorimétricas, por lo cual, el farmacéutico responsable del área, debe realizar al menos un ensayo de calidad a la materia prima para valorar que cumpla con las especificaciones de los documentos oficiales (Ramos et al. 2020, p. 32).

En tal sentido, se realizó el análisis del control de calidad de la materia prima, evaluando la concentración del principio activo Hidrato de Cloral y realizando el control microbiológico. En cuanto a la concentración del principio activo se obtuvo un valor de 99,65% el cual se encuentra dentro del límite permitido, ya que la USP 35 menciona que el Hidrato de Cloral debe contener de 98,5-102,5% de $C_2H_3Cl_3O_2$ (Hidrato de Cloral), por lo cual, fue apto para realizar la fórmula oficial líquida.

En el control microbiológico no se observó la presencia de bacterias aerobias, mohos, levadura ni *E. coli*, lo que indica que el principio activo es inocuo y seguro para ser utilizado en la formulación del Hidrato de Cloral al 10%.

Un estudio realizado en Venezuela sobre el control microbiológico de materias primas y productos farmacéuticos no estériles, menciona que, es importante que las materias primas sean sometidas a un control microbiológico, para garantizar su seguridad, inocuidad, demostrando que son aptas para su uso a nivel farmacéutico. Además, la contaminación de la preparación farmacéutica podría causar el deterioro del producto y generar un riesgo para la salud del paciente (Castro y Curtis, 2019, p. 2).

3.3. Resultados de la fórmula oficial líquida de hidrato de cloral al 10%

Tabla 2-3: Resultados de los análisis físicos, químicos y organolépticos de la fórmula oficial líquida de hidrato de cloral

Solución de Hidrato de Cloral al 10%						
Condiciones de Almacenamiento Acelerado	Parámetros Analizados	Características Iniciales	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Promedio
Temperatura: 35°C Humedad: 60%	% HC	99.010	98.680	98.350	98.020	98.515 ± 0.368
	pH	3.560	3.570	3.580	3.570	3.570 ± 0.007
	Densidad	1.2895	1.2893	1.2895	1.2895	1.2894 ± 0,0001
	Partículas visibles	Sin presencia	Sin presencia	Sin presencia	Sin presencia	-
	Color	Verde	Verde	Verde	Verde	-
	Olor	Manzana	Manzana	Manzana	Manzana	-
	Sabor	Manzana Amargo	Manzana Amargo	Manzana Amargo	Manzana Amargo	-
Los ensayos se realizaron por duplicado						

Realizado por: Salas, Cynthia, 2022.

Las fórmulas oficinales deben cumplir con los lineamientos de las buenas prácticas de elaboración y control de calidad. En la Guía de buenas prácticas de elaboración de las preparaciones oficinales y magistrales de la Red de Autoridades en Medicamentos de Iberoamérica, se menciona que, las preparaciones oficinales deben cumplir con requisitos como: la preparación debe estar a cargo del farmacéutico y se tomará como referencia las monografías y documentos oficiales, se realizará un adecuado control de la preparación final en base a procedimientos operativos definidos, para que el producto cumpla con los estándares de calidad, seguridad y eficacia hasta la fecha de vencimiento (REDEAMI, 2017, p. 9).

Con base a lo mencionado, se realizaron los análisis físico-químicos de la fórmula oficial líquida de Hidrato de Cloral al 10%, el cual tiene un efecto sedante e hipnótico. Se analizaron las características iniciales de la formulación y luego se colocaron las muestras en una cámara de estabilidad a una temperatura de 38°C y una humedad relativa de 60%, realizando los análisis cada semana durante un mes

Como resultados se obtuvo que, el Hidrato de Cloral mantuvo estable su concentración, no se observó presencia de partículas visibles, la densidad, se mantuvo dentro del valor aceptable cuyo límite es 1,91 g/cm³ y el valor de pH se mantuvo dentro de los valores referenciales de 3,5 a 5,5, por lo cual, se determinó que la fórmula oficial cumplió con los lineamientos de calidad evaluados (ROTH 2019, p.7).

El control del pH es un aspecto fundamental en la elaboración de formas farmacéuticas líquidas. En un estudio realizado en España sobre la determinación de pH como criterio de calidad de las fórmulas magistrales orales líquidas, menciona que, es importante realizar la determinación de pH ya que puede influir en la solubilidad, actividad del principio activo, estabilidad y tolerancia biológica de la formulación. Además, si el pH no está dentro del rango permitido, predominaría la forma no ionizada del principio activo, llegando a formar precipitados insolubles, por lo cual, el Formulario Nacional incluye la valoración de pH como parte del control de calidad de suspensiones, soluciones y jarabes (Vásquez 2018, p.221).

Respecto al análisis organoléptico, la formulación mantuvo el color verde, olor a manzana y el sabor a manzana amargo, debido al colorante y saborizante empleados en la elaboración.

Es importante considerar que, el Hidrato de Cloral al 10% al ser un hipnótico y sedante a corto plazo, no se recomienda su uso prolongado (AEPED 2018, p.1).

Esta fórmula oficial se mantuvo estable durante el período de estudio de 30 días y según el Formulario Nacional esta preparación oficial, una vez abierta se mantiene estable por 15 días, si se conserva en su envase, protegida de la luz solar y a una temperatura inferior a los 30°C; sin embargo, si el producto permanece cerrado puede durar hasta un mes (AEMPS, 2003, p. 2).

Tabla 3-3: Análisis microbiológicos de la fórmula oficial líquida de hidrato de cloral

Solución de Hidrato de Cloral al 10%					
Almacenamiento Acelerado	Parámetros Analizados	Características Iniciales	Semana 1	Semana 2	Semana 3
Temperatura: 35°C Humedad: 60%	Aerobios	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia
	Mohos y levaduras	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia
	<i>E. coli</i>	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia
*El ensayo se realizó por duplicado					

Realizado por: Salas, Cynthia, 2022.

En cuanto al análisis microbiológico de la formulación oficial de Hidrato de Cloral al 10% se determinó que, la preparación no presentó presencia de bacterias aerobias, hongos u otros patógenos, por lo que se determinó que, la formulación mantuvo los estándares de inocuidad y calidad según la USP 35 y el Formulario Nacional.

Según la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, las fórmulas oficinales líquidas se adaptan de mejor manera a los pacientes, principalmente a la población pediátrica, sin embargo, en la formulación pueden surgir inconvenientes como incompatibilidad físico química entre los componentes, menor estabilidad, cambio del sabor y mayor riesgo de contaminación microbiana, por lo que es importante seleccionar el vehículo y los excipientes adecuados, para mejorar la conservación, las propiedades organolépticas, la estabilidad y la inocuidad de la preparación oficial (SEFH, 2017, p. 1).

Muchas fórmulas oficinales cumplen con los estudios físico-químicos y de estabilidad, pero carecen de los análisis microbiológicos, los cuales son indispensables para comprobar la calidad de la preparación (Chávez 2021, p.8).

En un estudio realizado en Barcelona sobre la calidad microbiológica de las formulaciones líquidas pediátricas, se tomaron unas muestras de atenolol y cafeína citrato, envasando y cerrando la mitad hasta el día del análisis, mientras que, la otra mitad de las fórmulas orales se envasaron y se abrieron diariamente hasta el día del análisis, concluyendo que, las preparaciones conservaron su estabilidad microbiológica en los dos casos, lo cual pudo deberse al uso de frascos estériles y al estricto control de las condiciones de almacenamiento, sin embargo, se recomienda que este tipo de formulaciones no permanezcan abiertas más de 14 días si no contienen conservantes (Cabañas et al., 2018, p. 434).

3.4. Análisis estadístico

Se realizó el análisis estadístico de Chi cuadrado con el 95% de confianza, para determinar la influencia del tiempo de análisis en la concentración del Hidrato de Cloral, su pH y densidad.

3.4.1. Influencia en la variación de la concentración

H₀= El tiempo empleado en el análisis de la formulación oficial de Hidrato de Cloral al 10% no influye en la concentración del principio activo.

H_a= El tiempo empleado en el análisis de la formulación oficial de Hidrato de Cloral al 10% influye en la concentración del principio activo.

Tabla 4-3: Influencia del tiempo en la variación de la concentración del Hidrato de Cloral

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12,000 ^a	9	,213
Razón de verosimilitudes	11,090	9	,270
Asociación lineal por lineal	2,996	1	,083
N de casos válidos	4		

Realizado por: Salas, Cynthia, 2022.

Al tener un valor de $p > 0,05$ se acepta la hipótesis nula es decir, con el transcurso del tiempo no se afecta la concentración del principio activo.

3.4.2. Influencia en la variación del pH

H₀= El tiempo empleado en el análisis de la formulación oficial de Hidrato de Cloral al 10% no influye en el pH de la preparación.

H_a= El tiempo empleado en el análisis de la formulación oficial de Hidrato de Cloral al 10% influye en el pH de la preparación.

Tabla 5-3: Influencia del tiempo en la variación del pH del Hidrato de Cloral

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8,000 ^a	6	,238
Razón de verosimilitudes	8,318	6	,216
Asociación lineal por lineal	1,128	1	,288
N de casos válidos	4		

Realizado por: Salas, Cynthia, 2022.

Al tener un valor de $p > 0,05$ se acepta la hipótesis nula es decir, con el transcurso del tiempo no se afecta el pH de la formulación oficial.

3.4.3. Influencia en la variación de la densidad

H₀= El tiempo empleado en el análisis de la formulación oficial de Hidrato de Cloral al 10% no influye en la densidad de la preparación.

H_a= El tiempo empleado en el análisis de la formulación oficial de Hidrato de Cloral al 10% influye en la densidad de la preparación.

Tabla 6-3: Influencia del tiempo en la variación de la densidad del Hidrato de Cloral

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,000 ^a	3	,261
Razón de verosimilitudes	4,499	3	,212
Asociación lineal por lineal	,250	1	,617
N de casos válidos	4		

Realizado por: Salas, Cynthia, 2022.

Al tener un valor de $p > 0,05$ se acepta la hipótesis nula es decir, con el transcurso del tiempo no se afecta la densidad de la formulación oficial.

CONCLUSIONES

- Se elaboró 250 ml de la formulación de jarabe de Hidrato de Cloral al 10%, con la siguiente composición: 25 mg de principio activo, 65% de sacarosa, saborizante, colorante y agua estéril. Cada lote fue envaso en frascos de vidrio ámbar con cierre hermético y una vez preparados los 2 lotes de 250ml de Hidrato de Cloral al 10%, se dividió en botellas de vidrio ámbar de 50ml, para realizar los análisis de control de calidad físico química y microbiológica.
- Con el fin de estandarizar los procesos de elaboración de la formulación de Hidrato de Cloral al 10%, se realizaron POES de control de calidad de la materia prima, del proceso de elaboración de la fórmula oficial líquida, del control de calidad de los parámetros físico químicos y microbiológicos, con el fin de garantizar que el producto cumpla con los estándares de calidad descritos en la USP 35 y en el Formulario Nacional.
- Al realizar los análisis de control de calidad de la formula oficial líquida de Hidrato de Cloral al 10%, se determinó que, es física, química y microbiológicamente estable por un largo periodo de tiempo, esto tras observar los resultados de los análisis donde se observó que las propiedades de la fórmula no han variado significativamente, en cuanto a la concentración del principio activo que tuvo un promedio de 98.515 ± 0.368 , pH de 3.570 ± 0.007 y la densidad fue de $1.2894 \pm 0,0001$. Además, no presentó partículas visibles y mantuvo sus características organolépticas como olor, color y sabor.

RECOMENDACIONES

- Se recomienda seguir los protocolos establecidos para una correcta elaboración de fórmulas oficinales y/o magistrales.
- Es importante mantener un puesto de trabajo adecuado, con los materiales necesarios debidamente limpios y secos
- Se debe verificar la completa disolución de la sacarosa en la formulación.
- Realizar cada paso tanto en la elaboración como en control de calidad con la debida precaución y precisión.

BIBLIOGRAFIA

AEMPS. *Jarabe de Hidrato de Cloral.* 2003, pp. 10-13.

AEMPS. *Formulario Nacional.* 2021, pp. 1-10.

ANMAT. *Procedimientos operativos estandarizados.* 2015, pp. 9-10.

ARCOSA. *Criterios de evaluación para la categorización del riesgo sanitario. Angewandte Chemie International Edition,* 2017, pp. 2013-2015.

ARCOSA. *Buenas Prácticas de Farmacia y Dispensación para Farmacias y Botiquines.* *Controlsanitario.gob.ec* [en línea] 2019, pp. 6-12. Disponible en: http://www.controlsanitario.gob.ec/documentos--02_V.3.0_Guia_BPFD_consulta_publica.pdf.

ARIAS, I et al. *Farmacéuticas no estériles.* [en línea] 2017, Disponible en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap271.pdf>.

CABAÑAS, M et al. *Microbiological quality of pediatric oral liquid formulations. Farmacia Hospitalaria,* vol. 40, no. 5, 2018, pp. 427-435.

CAMPO, M. *Utilización del hidrato de cloral en pediatría.* 2017., p.12.

CASTRO, N. y CURTIS, M. *Control microbiológico de materias primas y productos farmacéuticos no estériles.* [en línea] 2019, pp. 1-19. Disponible en: http://www.ucv.ve/fileadmin/user_upload/facultad_farmacia/catedraMicro/10_Control_Microbiologico_PNE.pdf.

CECMED. *Hidrato de cloral.* 2017, p.10.

DASTE, C. *Control de Calidad en la Industria Farmacéutica.* 2018, p.2.

DUTTO, S. y UEMA, S. *Vigencia en el uso del hidrato de cloral en pacientes pediátricos para procedimientos de diagnóstico. Bitácora Digital,* vol. 1, no. 2, 2017, pp. 1-5.

GARNICA, C. *Formulación magistral en pediatría.* 2018.

GONZÁLEZ, L. *Fórmulas orales líquidas.* , vol. 9, no. 1.2021, p.10.

LQMS. *Procedimientos Operativos Estándar (POE).* World Health Organization, 2015, pp. 187-189.

MSP. *Medicamentos de difícil acceso en el Ecuador 2019.* [en línea] 2015, pp. 3. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/08/MEDICAMENTOS-DIFICIL-ACCESO-estimación-2019-21-ago-2019.pdf>.

PABÓN, Y. y GONZÁLEZ, L. *Formas Farmacéuticas.* Universidad cooperativa de Colombia [en línea] 2018, pp. 28. Disponible en: <https://doi.org/10.16925/greylit.2110>.

PEDIAMÉCUM. *Hidrato de cloral.* Comité de medicamentos - AEP [en línea] 2018, pp. 1-5. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/hidrato-cloral>.

PIÑEIRO, G. *Aspectos prácticos de la farmacotecnia.* 2018, p.32.

PORTILLA, D. y RINCÓN, A. *Elaboración de una guía para el desarrollo del Área de Farmacotecnia en el servicio de farmacia del Hospital Provincial General Docente Riobamba. Facultad de Ciencias* [en línea] 2016, vol. Bachelor, pp. 171. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/6350/1/56T00680.pdf>.

RAMOS, B et al. *The importance of quality control in raw materials used in pharmaceutical formulations.* *Farmacia Hospitalaria*, vol. 44, no. 1, 2020, pp. 32-33.

REDEAMI. *Guía de buenas practicas de elaboración y control de calidad de preparaciones magistrales y oficinales.* [en línea] 2020, pp. 43. Disponible en: https://www.redeami.net/docs/docs/cooperacion/guias_formulario_iberoamericano/01_Guia_de_buenas_practicas_elaboracion_control_calidad_preparaciones_magistrales_oficinales.pdf.

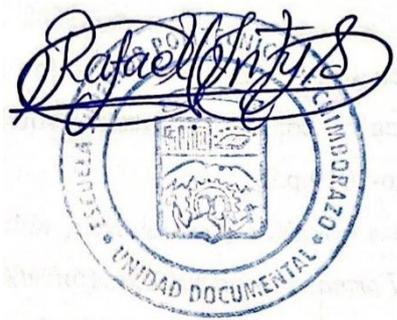
SEFAC. *Buenas Prácticas en Farmacia Comunitaria en España.* *Journal of Chemical Information and Modeling*, 2017, pp. 5-10.

SEFH. *Boletín Informativo. Farmacotecnia.* , vol. 4, no. 3, 2017, pp. 1-14.

SVFH. *Elaboración de medicamentos : estériles (salas blancas) y no estériles .* 2021, p.12.

TARNO, L et al. *Formulario Nacional segunda edición. Farmacopea Española*, 2018, pp. 669.

VÁSQUEZ, T. y PRIETO, J. *Farmacotecnia.* , no. 8.5.2017, 2017, pp. 1-6.



<i>Laboratorio de Fórmulas magistrales y oficinales de la Facultad de Ciencias – ESPOCH.</i>	POE PARA LA VALORACION DEL PRINCIPIO ACTIVO DE HIDRATO DE CLORAL	CODIGO: POE VPA 01
		Página: 2
		Edición: 2021

Índice

- 1.** Objetivo
- 2.** Alcance
- 3.** Fundamento
- 4.** Definiciones
- 5.** Desarrollo
 - 5.1.** Materiales equipos y reactivos
 - 5.2.** Características del lugar de preparación
 - 5.3.** Procedimiento
 - 5.4.1.** Procedimiento de valoración del PA
- 6.** Anexo
 - 6.1.** Cálculos

<i>Laboratorio de Fórmulas magistrales y oficinales de la Facultad de Ciencias – ESPOCH.</i>	POE PARA LA VALORACION DEL PRINCIPIO ACTIVO DE HIDRATO DE CLORAL	CODIGO: POE VPA 01
		Página: 3
		Edición: 2021
<p>1. Objetivo</p> <p>Presentar evidencia teórica de la valoración del principio activo Hidrato de Cloral, con la finalidad de cumplir con las buenas prácticas de elaboración y control futuro de la Formulación Oficinal de Hidrato de Cloral, de tal manera que se asegure la calidad.</p> <p>2. Alcance</p> <p>Dirigido a profesionales bioquímicos farmacéuticos y/o estudiantes de la carrera de Bioquímica y Farmacia de la ESPOCH que requieran participar en la elaboración de la fórmula oficial líquida de Hidrato de Cloral.</p> <p>3. Fundamento</p> <p>Son cristales incoloros y transparentes, muy solubles en agua y fácilmente solubles en alcohol. Actúa sobre el sistema nervioso central como sedante, hipnótico y anestésico general; localmente es irritante, ligeramente anestésico, antiparasitario y antiséptico.</p> <p>4. Definiciones</p> <p>Características Cualidades o circunstancias que son propias o peculiares de alguien o algo y por la cual se define o se distingue de otras de su misma especie.</p> <p>Valoración La valoración de fármaco es esencial para la industria farmacéutica, pues en base a la misma se considerará el mantenimiento de la fórmula o el cambio de la misma.</p> <p>Conservación La conservación comprende las actividades enfocadas a preservar las cualidades o características de un objeto, medio ambiente, especie y/o situación o el resultado de las medidas que se le aplican. Involucra acciones de protección ante daños naturales como el efecto del tiempo y del ambiente, así como ante consecuencias producto de intervenciones del ser humano.</p>		

<i>Laboratorio de Fórmulas magistrales y oficinales de la Facultad de Ciencias – ESPOCH.</i>	POE PARA LA VALORACION DEL PRINCIPIO ACTIVO DE HIDRATO DE CLORAL	CODIGO: POE VPA 01																					
		Página: 4																					
		Edición: 2021																					
<p>Ensayo</p> <p>Prueba que se hace para determinar si una cosa funciona o resulta como se desea.</p> <p>Limite</p> <p>El término límite hace referencia a todas aquellas divisiones existentes, mismas que pueden ser simbólicas o físicas, de manera que deje en obiedad una marca que muestre la separación o limitación.</p> <p>5. Desarrollo</p> <p>5.1. Materiales, equipos y reactivos.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>MATERIALES</th> <th>EQUIPOS</th> <th>REACTIVOS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bureta</td> <td>Balanza</td> <td>Hidrato de Cloral</td> </tr> <tr> <td>Espátula</td> <td></td> <td>Agua purificada</td> </tr> <tr> <td>Vasos de precipitación</td> <td></td> <td>Hidróxido de Sodio</td> </tr> <tr> <td>Varillas de agitación</td> <td></td> <td>Ácido Sulfúrico 1N</td> </tr> <tr> <td>Piseta</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Probeta</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>5.2. Características del lugar de preparación</p> <p>Temperatura: 20°C aprox.</p> <p>Humedad: 55% aprox.</p> <p>Asepsia: Limpieza del lugar de trabajo con Alcohol Industrial.</p>			MATERIALES	EQUIPOS	REACTIVOS	Bureta	Balanza	Hidrato de Cloral	Espátula		Agua purificada	Vasos de precipitación		Hidróxido de Sodio	Varillas de agitación		Ácido Sulfúrico 1N	Piseta			Probeta		
MATERIALES	EQUIPOS	REACTIVOS																					
Bureta	Balanza	Hidrato de Cloral																					
Espátula		Agua purificada																					
Vasos de precipitación		Hidróxido de Sodio																					
Varillas de agitación		Ácido Sulfúrico 1N																					
Piseta																							
Probeta																							

<i>Laboratorio de Fórmulas magistrales y oficinales de la Facultad de Ciencias – ESPOCH.</i>	POE PARA LA VALORACION DEL PRINCIPIO ACTIVO DE HIDRATO DE CLORAL	CODIGO: POE VPA 01
		Página: 5
		Edición: 2021
<p>5.3.Procedimiento</p> <p>5.3.1. Procedimiento de valoración del PA.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pesar 4g de Hidrato de Cloral pesados con exactitud. 2. Disolver el Hidrato de Cloral pesado en 10 ml de agua. 3. Agregar 30ml de Hidróxido de Sodio 1N 4. Dejar reposar la mezcla durante 2 minutos. 5. Agregar unas gotas de fenolftaleína 6. Valorar inmediatamente con ácido sulfúrico 1N 7. Cada ml de Hidróxido de Sodio 1N corresponde a 165,4mg de Hidrato de Cloral. <p>6. Anexo</p> <p>6.1. Cálculos</p> <p>Cada ml de NaOH consumido corresponde a 165,4mg de Hidrato de Cloral.</p> <p>Desarrollo:</p> $30\text{ml (NaOH)} - X\text{ml (H}_2\text{SO}_4) = X\text{ml NaOH}$ $1\text{ml NaOH} \rightarrow 165,4\text{mg Hidrato de Cloral}$ $X\text{ml NaOH} \rightarrow X\text{ mg Hidrato de Cloral}$ $1000\text{mg} \rightarrow 1\text{g}$ $X\text{mg} \rightarrow X\text{g}$ $4\text{g} \rightarrow 100\%$ $X\text{g} \rightarrow X\%$		

<i>Laboratorio de Fórmulas magistrales y oficinales de la Facultad de Ciencias – ESPOCH.</i>	POE PARA LA ELABORACION DE LA FORMULA OFICINAL LIQUIDA DE HIDRATO DE CLORAL AL 10%	CODIGO: POE EL 02
		Página: 2
		Edición: 2021

Índice

- 7. Objetivo
- 8. Alcance
- 9. Fundamento
- 10. Definiciones
- 11. Desarrollo
 - 11.1. Formulación general
 - 11.2. Materiales equipos y reactivos
 - 11.3. Características del lugar de preparación
 - 11.4. Procedimiento
 - 5.4.1. Procedimiento de elaboración
 - 5.4.2. Procedimiento de envasado y rotulado
 - 5.4.3. Modelo del rótulo
 - 11.5. Control de calidad
- 12. Anexo
 - 12.1. Ficha de registro de la elaboración de la fórmula oficial

<i>Laboratorio de Fórmulas magistrales y oficinales de la Facultad de Ciencias – ESPOCH.</i>	POE PARA LA ELABORACION DE LA FORMULA OFICIAL LIQUIDA DE HIDRATO DE CLORAL AL 10%	CODIGO: POE EL 02
		Página: 3
		Edición: 2021
<p>7. Objetivo</p> <p>Presentar evidencia teórica de la elaboración de la formula oficial liquida de Hidrato de Cloral al 10%, con la finalidad de cumplir con las buenas prácticas de elaboración y control de tal manera que se asegure la calidad.</p>		
<p>8. Alcance</p> <p>Dirigido a profesionales bioquímicos farmacéuticos y/o estudiantes de la carrera de Bioquímica y Farmacia de la ESPOCH que requieran participar en la elaboración de la fórmula oficial líquida de Hidrato de Cloral.</p>		
<p>9. Fundamento</p> <p>Es una solución oral liquida con una alta concentración de sacarosa la cual es cercana al punto de saturación, esta es usada comúnmente en pediatría para la realización de exámenes o procedimientos que necesiten un paciente quieto como en Rx o procedimientos dentales, de igual forma es comúnmente utilizado en el tratamiento de insomnio a corto plazo, inducir el sueño y aliviar la ansiedad.</p>		
<p>10. Definiciones</p> <p>Fórmula oficial</p> <p>Según la ARCSA fórmula oficial es la preparación o producto medicinal hecho por el farmacéutico o bajo su dirección para atender a una prescripción facultativa dirigida a un paciente específico, según las buenas prácticas de elaboración y control de calidad, establecidas para el efecto. (ARCSA 2017).</p> <p>Solubilidad</p> <p>Se define como la máxima cantidad de soluto que se puede disolver en una cantidad determinada de disolvente, a una temperatura específica.(Alvarado and Valenzuela 2020)</p>		

<i>Laboratorio de Fórmulas magistrales y oficinales de la Facultad de Ciencias – ESPOCH.</i>	POE PARA LA ELABORACION DE LA FORMULA OFICIAL LIQUIDA DE HIDRATO DE CLORAL AL 10%	CODIGO: POE EL 02
		Página: 4
		Edición: 2021
<p>Saturación</p> <p>Añadir una sustancia a un disolvente hasta que este no admita mayor concentración de ella.(Asociación de Academias de la Lengua Española (ASALE) 2014)</p> <p>Aforar</p> <p>Procedimiento por el cual se lleva el volumen del líquido del material volumétrico al deseado. El procedimiento consiste en hacer coincidir la tangente de la curva formada en el límite líquido-aire (menisco) con la marca (ya sea aforo o graduada) del elemento.(Departamento de Química de la UNESUR 2010)</p> <p>Homogeneidad</p> <p>Propiedad de homogéneo, que no muestra partes distinguibles en su composición.(Clínica Universidad de Navarra 2020)</p> <p>11. Desarrollo</p> <p>11.1. Formulación general</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hidrato de Cloral 100% - Sacarosa 60% - Agua destilada c.s.p. - Saborizante una pizca - Colorante una pizca <p>11.2. Materiales, equipos y reactivos.</p>		
MATERIALES	EQUIPOS	REACTIVOS
Morteros	Balanza	Hidrato de Cloral
Espátula	Agitador magnético	Sacarosa
Vasos de precipitación		Agua destilada
Varillas de agitación		Saborizante de ma
Piseta		Colorante verde
Probeta		
Balón de aforo		
Frascos ambar con tapa		

<i>Laboratorio de Fórmulas magistrales y oficinales de la Facultad de Ciencias – ESPOCH.</i>	POE PARA LA ELABORACION DE LA FORMULA OFICINAL LIQUIDA DE HIDRATO DE CLORAL AL 10%	CODIGO: POE EL 02
		Página: 5
		Edición: 2021
<p>11.3. Características del lugar de preparación</p> <p>Temperatura: 20°C aprox.</p> <p>Humedad: 55% aprox.</p> <p>Asepsia: limpieza del lugar de trabajo con Alcohol Industrial.</p> <p>11.4. Procedimiento</p> <p>11.4.1. Procedimiento de elaboración</p> <ol style="list-style-type: none"> 8. Pesar 100g de Hidrato de Cloral correspondiente al 10% para una preparación de 1000mL 9. Colocar los 100g de Hidrato de Cloral pesados en un mortero y triturar hasta obtener un polvo fino. 10. Pesar 650g de Sacarosa correspondientes al 65% para una preparación de 1000ml de jarabe. 11. Colocar los 650g de Sacarosa pesados en un mortero y triturar hasta obtener un polvo fino. 12. Colocar en un vaso de precipitación aproximadamente 100ml de Agua Purificada. 13. Solución 1: Añadir el Hidrato de Cloral triturado al vaso de precipitación con Agua Purificada y mezclar hasta lograr una completa disolución. 14. Solución 2: Añadir la Sacarosa triturada poco a poco a la Solución 1, a la vez añadir agua purificada de a poco y mezclar hasta lograr una completa disolución. 15. Solución 3: Añadir el Saborizante y Colorante a la solución 2 y mezclar hasta completa homogeneidad. 16. Solución final: Transferir la solución 3 a un balón de aforo de 1000ml y aforar con agua purificada. <p>11.4.2. Procedimiento de envasado y rotulado</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Esterilizar los envases 2. Realizar el rotulo teniendo en cuenta las medidas del envase 3. Colocar la solución de Hidrato de Clorlar preparada en los envases y cerrar 4. Colocar el rotulo 5. Almacenar 		

<i>Laboratorio de Fórmulas magistrales y oficinales de la Facultad de Ciencias – ESPOCH.</i>	POE PARA LA ELABORACION DE LA FORMULA OFICINAL LIQUIDA DE HIDRATO DE CLORAL AL 10%	CODIGO: POE EL 02
		Página: 6
		Edición: 2021

11.4.3. Modelo del rótulo

Escuela Superior Politécnica de Chimborazo
Facultad de Ciencias
Escuela de Bioquímica y Farmacia

Fórmula oficial líquida de Hidrato de Cloral al 10%

Uso oral
Conservar a temperatura ambiente y protegido de la luz

Contenido: Lote:	Fecha de Elab: Fecha de Venx:
---------------------	----------------------------------

11.5. Control de Calidad

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

<i>Laboratorio de Fórmulas magistrales y oficinales de la Facultad de Ciencias – ESPOCH.</i>	POE PARA LA ELABORACION DE LA FORMULA OFICIAL LIQUIDA DE HIDRATO DE CLORAL AL 10%	CODIGO: POE EL 02	
		Página: 7	
		Edición: 2021	
12. Anexo			
12.1. Ficha de registro de la elaboración de la fórmula oficial			
<i>Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Ciencias – ESPOCH.</i>	REGISTRO DE ELABORACIÓN DE FÓRMULA OFICIAL LIQUIDA DE HIDRATO DE CLORAL	No de Lote:	
		Página:	
		Cantidad a preparar:	
Datos del Preparado Oficial			
Principio Activo: Forma Farmacéutica: Fecha de Elaboración:			
Datos de los Componentes Utilizados			
Componentes	Cantidad	Unidad	No de Lote
Datos del Material de Acondicionamiento			
Material: Volumen: Cierre:			
Personal elaborador			
Nombre: Título: Cargo:			
Control de Calidad			
Fecha de Control:		No de Control:	
Controles realizados:			
Datos de Dispensación			
No de registro del recetario: Dosis:			
Observaciones:			
Conformidad:		Fecha: Firma responsable:	

ANEXO C: POE PARA EL CONTROL DE CALIDAD FÍSICO-QUÍMICO

<p><i>Laboratorio de Fórmulas magistrales y oficinales de la Facultad de Ciencias – ESPOCH.</i></p>	<p>POE PARA EL CONTROL DE CALIDAD FISICO- QUIMICO DE LA FORMULA OFICINAL LIQUIDA DE HIDRATO DE CLORAL AL 10%</p>		<p>CODIGO: POE CCFQ 02</p>
			<p>Página: 1</p>
			<p>Edición: 2021</p>
<p>POE PARA EL CONTROL DE CALIDAD FISICO-QUIMICO DE LA FORMULA OFICINAL LIQUIDA DE HIDRATO DE CLORAL AL 10%</p>			
<p>Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Ciencias – ESPOCH.</p>			
<p>REDACTADO POR: CYNTHIA SALAS.</p>	<p>REVISADO POR: Dra. Nelly Guananga.</p>	<p>APROBADO POR:</p>	
<p>FECHA DE REDACCIÓN: 06-07-2021</p>	<p>FECHA DE REVISION:</p>	<p>FECHA DE APROBACION:</p>	
<p>VERSION ORIGINAL</p>	<p>FECHA DE VIGENCIA:</p>	<p>FIRMA DE REVISION:</p>	<p>FECHA VIGENCIA:</p>
<p>FIRMA:</p>			

<i>Laboratorio de Fórmulas magistrales y oficinales de la Facultad de Ciencias – ESPOCH.</i>	POE PARA EL CONTROL DE CALIDAD FISICO- QUIMICO DE LA FORMULA OFICINAL LIQUIDA DE HIDRATO DE CLORAL AL 10%	CODIGO: POE CCFQ 02
		Página: 2
		Edición: 2021
 Índice <ol style="list-style-type: none">1. Objetivo2. Alcance3. Fundamento4. Definiciones5. Desarrollo<ol style="list-style-type: none">5.1. Muestra5.2. Materiales, equipos y reactivos5.3. Características del lugar de trabajo5.4. Procedimiento<ol style="list-style-type: none">5.4.1. Valoración física de la muestra5.4.2. Procedimiento para la valoración del Hidrato de Cloral en la muestra.5.4.3. Procedimiento para la valoración del pH5.4.4. Procedimiento para la valoración de la densidad6. Anexo<ol style="list-style-type: none">6.1. Cálculos		

<i>Laboratorio de Fórmulas magistrales y oficinales de la Facultad de Ciencias – ESPOCH.</i>	POE PARA EL CONTROL DE CALIDAD FISICO- QUIMICO DE LA FORMULA OFICIAL LIQUIDA DE HIDRATO DE CLORAL AL 10%	CODIGO: POE CCFQ 02
		Página: 3
		Edición: 2021
<p>1. Objetivo</p> <p>Presentar evidencia teórica del control de calidad físico-químico tras la elaboración de la fórmula oficial líquida de Hidrato de Cloral al 10%, con la finalidad de cumplir con las especificaciones requeridas buenas prácticas de elaboración y control de tal manera que se asegure la calidad.</p> <p>2. Alcance</p> <p>Dirigido a profesionales bioquímicos farmacéuticos y/o estudiantes de la carrera de Bioquímica y Farmacia de la ESPOCH que requieran participar en el control de calidad de una fórmula oficial líquida de Hidrato de Cloral.</p> <p>3. Fundamento</p> <p>El Hidrato de Cloral se emplea ampliamente en pediatría como agente sedante en casos donde es requerido que el paciente permanezca inmóvil por un periodo de tiempo como en los casos donde se requiera realizar tomografías y resonancias magnéticas o también en urgencias pediátricas. Actualmente no existe formulaciones de Hidrato de Cloral disponibles comercialmente, pero, es encontrada en el ámbito hospitalario como fórmula magistral usualmente en jarabe.</p> <p>4. Definiciones</p> <p>Estabilidad de un producto farmacéutico</p> <p>Estabilidad es la capacidad de un producto farmacéutico para conservar sus propiedades químicas, físicas y microbiológicas dentro de límites especificados, a lo largo de su tiempo de conservación.</p> <p>Valoración farmacológica</p> <p>La valoración de fármaco es esencial pues en base a la misma se considerará el mantenimiento de la fórmula o el cambio de la misma para que esta otorgue mejores resultados o en el peor de los casos se retire el medicamento del mercado para que se efectúen cambios más drásticos.</p>		

<i>Laboratorio de Fórmulas magistrales y oficinales de la Facultad de Ciencias – ESPOCH.</i>	POE PARA EL CONTROL DE CALIDAD FISICO- QUIMICO DE LA FORMULA OFICINAL LIQUIDA DE HIDRATO DE CLORAL AL 10%	CODIGO: POE CCFQ 02
		Página: 4
		Edición: 2021
<p>Inestabilidad física</p> <p>Cuando se ven alteradas las características galénicas de la forma farmacéutica. Estas alteraciones pueden ocurrir por mecanismos propios de la forma farmacéutica como: floculación, sedimentación, etc.</p> <p>Inestabilidad química</p> <p>Cuando ocurre una degradación de un principio activo por una reacción química y por consiguiente la disminución de la concentración de este en el medicamento y la aparición de producto o productos de descomposición, esto puede ocurrir por: hidrólisis, oxidación, etc.</p> <p>5. Desarrollo</p> <p>5.1. Muestra</p> <p>Fórmula oficial líquida de Hidrato de Cloral al 10% preparada y envasada en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Ciencias de la ESPOCH.</p> <p>5.2. Materiales, equipos y reactivos.</p>		
MATERIALES	EQUIPOS	REACTIVOS
Piseta	Estufa	Muestra
Vasos de precipitación	Balanza	Fenolftaleína
Probetas	pHmetro	Agua destilada
Varillas de agitación	Cronómetro	Hidróxido de Sodio
Erlenmeyers		Ácido Sulfúrico 1N
Picnómetros		Hidróxido de Sodio (
Bureta		
Soporte para bureta		

<i>Laboratorio de Fórmulas magistrales y oficinales de la Facultad de Ciencias – ESPOCH.</i>	POE PARA EL CONTROL DE CALIDAD FISICO- QUIMICO DE LA FORMULA OFICINAL LIQUIDA DE HIDRATO DE CLORAL AL 10%	CODIGO: POE CCFQ 02
		Página: 5
		Edición: 2021
5.3. Características del lugar de trabajo		
Temperatura: 20°C aprox.		
Humedad: 55% aprox.		
Asepsia: limpieza del lugar de trabajo con Alcohol Industrial.		
5.4. Procedimiento		
5.4.1. Valoración física de la muestra		
Para la valoración física de la muestra tomamos un envase con la muestra a analizar observamos en búsqueda de partículas visibles.		
5.4.2. Procedimiento para la valoración del Hidrato de Cloral en la muestra.		
Método: USP 35 Hidrato de Cloral, solución oral		
Parte I		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Transferir 25 ml de la muestra a un matraz Erlenmeyer de 250ml con unas porciones de agua 2. Agregar 30 ml de Hidróxido de sodio 1N y mezclar 3. Dejar reposar la mezcla durante 2 minutos 4. Agregar 5 gotas de fenolftaleína 5. Inmediatamente valorar el exceso de hidróxido de sodio con ácido sulfúrico 1N 6. El volumen de Hidróxido de Sodio 1N consumido designar como A 		
Parte II		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Transferir 5 ml de la muestra a un segundo matraz Erlenmeyer de 250ml con unas porciones de agua 2. Agregar 10 gotas de fenolftaleína 3. Valorar con hidróxido de sodio 0,1N 4. El volumen de Hidróxido de Sodio 0,1N consumido designar como B 		
Cálculo		
Calcular el peso en mg de Hidrato de Cloral por la fórmula: $165,4 (A - 0,5B)$.		

<i>Laboratorio de Fórmulas magistrales y oficinales de la Facultad de Ciencias – ESPOCH.</i>	POE PARA EL CONTROL DE CALIDAD FISICO- QUIMICO DE LA FORMULA OFICINAL LIQUIDA DE HIDRATO DE CLORAL AL 10%	CODIGO: POE CCFQ 02
		Página: 6
		Edición: 2021
5.4.3. Procedimiento para la valoración del pH de la muestra		
Método: USP 35 <791>		
<p>Según la USP 35 <791> 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.</p>		
Entonces:		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Tomamos uno de los envases con la muestra a analizar 2. Prendemos el pHmetro previamente calibrado con soluciones buffer 3. Introducimos el electrodo del pHmetro en la muestra a analizar 4. Esperamos 5. Anotamos el resultado 		
5.4.4. Procedimiento para la valoración de la densidad		
Método: USP35 <841> Método I		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Seleccionar un picnómetro limpio y seco previamente calibrado 2. Ajustar la temperatura del líquido aproximadamente a 20°C 3. Llenar el picnómetro 4. Ajustar la temperatura del picnómetro lleno a 25 °C 5. Retirar todo el exceso de líquido 6. Pesar 		

<i>Laboratorio de Fórmulas magistrales y oficinales de la Facultad de Ciencias – ESPOCH.</i>	POE PARA EL CONTROL DE CALIDAD FISICO- QUIMICO DE LA FORMULA OFICINAL LIQUIDA DE HIDRATO DE CLORAL AL 10%	CODIGO: POE CCFQ 02
		Página: 7
		Edición: 2021

6. Anexo

6.1. Cálculos

Cálculos para la valoración del Hidrato de Cloral en la muestra

Fórmula:

$$165 (A - 0,5B)$$

Donde:

A = volumen de Hidróxido de Sodio 1N consumido

B = volumen de Hidróxido de Sodio 0,1N consumido

Desarrollo:

$$165 (A - 0,5B) = Xg$$

$$Xg / 1000 = Xmg$$

$$25ml \quad \text{-----} \rightarrow \quad Xmg$$

$$1000ml \quad \text{-----} \rightarrow \quad Ymg$$

$$100mg \quad \text{-----} \rightarrow \quad 100\%$$

$$Ymg \quad \text{-----} \rightarrow \quad \% C_2H_3Cl_3O_2$$

Cálculos para la valoración de la densidad

Fórmula:

$$d = \frac{m(3) - m(1)}{m(2) - m(1)} \times 1$$

Donde:

$m(1)$ = peso del picnómetro vacío.

$m(2)$ = peso del picnómetro con agua.

$m(3)$ = peso del picnómetro con muestra.

ANEXO D: POE PARA EL CONTROL DE CALIDAD MICROBIOLÓGICO

<p><i>Laboratorio de Fórmulas magistrales y oficinales de la Facultad de Ciencias – ESPOCH.</i></p>	<p>POE PARA EL CONTROL DE CALIDAD MICROBIOLÓGICO DE LA FORMULA OFICINAL LIQUIDA DE HIDRATO DE CLORAL AL 10%</p>		<p>CODIGO: POE CCM 03</p>
			<p>Página: 1</p>
			<p>Edición: 2021</p>
<p>POE PARA EL CONTROL DE CALIDAD MICROBIOLÓGICO DE LA FORMULA OFICINAL LIQUIDA DE HIDRATO DE CLORAL AL 10%</p>			
<p>Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Ciencias – ESPOCH.</p>			
<p>REDACTADO POR: CYNTHIA SALAS.</p>	<p>REVISADO POR: Dra. Nelly Guananga.</p>	<p>APROBADO POR:</p>	
<p>FECHA DE REDACCIÓN: 06-07-2021</p>	<p>FECHA DE REVISION:</p>	<p>FECHA DE APROBACION:</p>	
<p>VERSION ORIGINAL</p>	<p>FECHA DE VIGENCIA:</p>	<p>FIRMA DE REVISION:</p>	<p>FECHA VIGENCIA:</p>
<p>FIRMA:</p>			

<i>Laboratorio de Fórmulas magistrales y oficinales de la Facultad de Ciencias – ESPOCH.</i>	POE PARA EL CONTROL DE CALIDAD MICROBIOLÓGICO DE LA FORMULA OFICIAL LIQUIDA DE HIDRATO DE CLORAL AL 10%	CODIGO: POE CCM 03
		Página: 2
		Edición: 2021
 Índice <ol style="list-style-type: none">1. Objetivo2. Alcance3. Fundamento4. Definiciones5. Desarrollo<ol style="list-style-type: none">5.1. Muestra5.2. Materiales, equipos y reactivos5.3. Características del lugar de trabajo5.4. Procedimiento<ol style="list-style-type: none">5.4.1. Procedimiento para la preparación de peptona5.4.2. Procedimiento para la preparación de agares5.4.3. Procedimiento para la siembra de muestras5.4.4. Procedimiento para encubar las muestras5.4.5. Procedimiento para lectura de resultados6. Anexo<ol style="list-style-type: none">6.1. Cálculos		

<i>Laboratorio de Fórmulas magistrales y oficinales de la Facultad de Ciencias – ESPOCH.</i>	POE PARA EL CONTROL DE CALIDAD	CODIGO: POE CCM 03
	MICROBIOLOGICO DE LA FORMULA OFICINAL	Página: 3
	LIQUIDA DE HIDRATO DE CLORAL AL 10%	Edición: 2021
<p style="text-align: center;">1. Objetivo</p> <p>Presentar evidencia teórica del control de calidad microbiológico tras la elaboración de la fórmula oficial líquida de Hidrato de Cloral al 10%, con la finalidad de cumplir con las especificaciones requeridas buenas prácticas de elaboración y control de tal manera que se asegure la calidad.</p> <p style="text-align: center;">2. Alcance</p> <p>Dirigido a profesionales bioquímicos farmacéuticos y/o estudiantes de la carrera de Bioquímica y Farmacia de la ESPOCH que requieran participar en el control de calidad de una fórmula oficial líquida de Hidrato de Cloral.</p> <p style="text-align: center;">3. Fundamento</p> <p>El Hidrato de Cloral se emplea ampliamente en pediatría como agente sedante en casos donde es requerido que el paciente permanezca inmóvil por un periodo de tiempo como en los casos donde se requiera realizar tomografías y resonancias magnéticas o también en urgencias pediátricas. Actualmente no existe formulaciones de Hidrato de Cloral disponibles comercialmente, pero, es encontrada en el ámbito hospitalario como fórmula magistral usualmente en jarabe.</p> <p style="text-align: center;">4. Definiciones</p> <p>Análisis microbiológico</p> <p>El análisis microbiológico es una técnica de diagnóstico o inspección de sustancias o elementos, donde el objetivo es determinar como resultado si las muestras que se toman de estos tienen presencia de microorganismos o elementos patógenos, para esto se le realizan varias pruebas y ensayos. https://bifarsas.com/industria-farmaceutica/</p> <p>Inestabilidad de un producto farmacéutico</p> <p>Es un proceso dinámico y para caracterizarlo apropiadamente se requiere describirlos en términos de velocidad, es decir, su estado en el tiempo. Siendo las causas más importantes de inestabilidad la temperatura, la humedad y la luz.</p>		

<i>Laboratorio de Fórmulas magistrales y oficinales de la Facultad de Ciencias – ESPOCH.</i>	POE PARA EL CONTROL DE CALIDAD MICROBIOLÓGICO DE LA FORMULA OFICINAL LIQUIDA DE HIDRATO DE CLORAL AL 10%	CODIGO: POE CCM 03
		Página: 4
		Edición: 2021

Inestabilidad microbiológica

Cuando se desarrollan gérmenes microbianos como bacterias, hongos o levaduras en el seno de un medicamento. Esta alteración del medicamento puede conducir al aumento de la toxicidad e intolerancia local, así como inestabilidad física y química.

Agar

Se trata de una sustancia de tipo gelatinosa que se obtiene a partir de ciertas algas.

El agar es un polisacárido compuesto por galactosa, un azúcar simple. Cuando se disuelve en agua a alta temperatura y luego se lo enfría, adquiere su consistencia de gelatina.

5. Desarrollo

5.1. Muestra

Fórmula oficial líquida de Hidrato de Cloral al 10% preparada y envasada en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Ciencias de la ESPOCH.

5.2. Materiales, equipos y reactivos

MATERIALES	EQUIPOS	REACTIVOS
Cajas Petri	Autoclave	Agar TSA
Asa de Digrafsky de vidrio	Estufas	Agar Saboraud
Tubos de ensayo	Cabina de flujo laminar	Agar MacConkey
Papel aluminio		Peptona
Rotulador		Agua destilada
Erlenmeyers		
Mechero		
Probeta		
Espátula		

<i>Laboratorio de Fórmulas magistrales y oficinales de la Facultad de Ciencias – ESPOCH.</i>	POE PARA EL CONTROL DE CALIDAD MICROBIOLÓGICO DE LA FORMULA OFICINAL LIQUIDA DE HIDRATO DE CLORAL AL 10%	CODIGO: POE CCM 03
		Página: 5
		Edición: 2021
5.3. Características del lugar de trabajo		
Temperatura: 20°C aprox.		
Humedad: 55% aprox.		
Asepsia: limpieza del lugar de trabajo con Alcohol Industrial.		
5.4. Procedimiento		
5.4.1. Procedimiento para la preparación de peptona		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Calcular la cantidad de tubos y agua necesaria para las diluciones y el blanco tomando en cuenta que en cada tubo va 10 ml 2. Calcular la cantidad de peptona necesaria para la cantidad de agua calculada 3. Colocar el agua destilada calculada en un matraz Erlenmeyer 4. Colocar la cantidad de peptona calculada en el Erlenmeyer con agua destilada 5. Mezclar bien hasta la dilución 6. Colocar 10 ml de la mezcla en cada uno de los tubos necesarios 7. Tapar bien los tubos 8. Autoclavar 9. Dejar enfriar 		
5.4.2. Procedimiento para la preparación de agares		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Calcular la cantidad de cajas Petri y agua necesaria para la siembra de la muestra por duplicado y el blanco tomando en cuenta que cada caja lleva 15 ml aprox. 2. Calcular la cantidad de agar necesario para la cantidad de agua necesaria 3. Colocar el agua destilada necesaria en un matraz Erlenmeyer 4. Colocar la cantidad de agar calculado en el Erlenmeyer con agua destilada 5. Mezclar hasta dilución y tapar bien el Erlenmeyer 6. Autoclavar 7. Dejar enfriar hasta que soporte la palma de la mano 8. Plaquear, es decir, colocar el agar preparado en cada caja Petri dentro de una cabina de flujo laminar preparada para evitar la contaminación de las mismas 9. Cerrar las cajas 10. Dejar enfriar 		

<i>Laboratorio de Fórmulas magistrales y oficinales de la Facultad de Ciencias – ESPOCH.</i>	POE PARA EL CONTROL DE CALIDAD	CODIGO: POE CCM 03
	MICROBIOLÓGICO DE LA FÓRMULA OFICIAL LÍQUIDA DE HIDRATO DE CLORAL AL 10%	Página: 6
		Edición: 2021
<p>5.4.3. Procedimiento para la siembra de muestras</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Preparamos la cabina de flujo laminar 2. Prendemos en mechero para garantizar la asepsia 3. Introducimos las cajas Petri con el agar, los tubos con peptona y la muestra en el interior de la cabina de flujo laminar 4. Sembramos la muestra blanco de peptona en la caja blanco 5. Preparamos la dilución de la muestra en la peptona 6. Sembramos por duplicado la muestra diluida en peptona en las cajas de muestras 7. Cerramos bien cada caja 8. Incubamos colocando las cajas Petri en la estufa con la temperatura correspondiente <p>6. Anexo</p> <p>6.1. Cálculos</p> <p>Tubos de ensayo para peptona</p> <p>1 tubo para el blanco + 1 tubo para la dilución de la muestra = 2 tubos de ensayo 2 tubos x 10 ml = 20 ml de agua destilada</p> <p>Peptona</p> <p>Instrucción: Disolver 20g de peptona en 1 L de agua destilada</p> <p>Entonces:</p> $\begin{array}{l} 1000\text{ml} \text{ -----} \rightarrow 20\text{g} \\ 20\text{ml} \text{ -----} \rightarrow x = 0,4\text{g} \end{array}$ <p>Cajas Petri para agares</p> <p>1 caja para el blanco + 2 cajas para la muestra diluida = 3 cajas Petri 3 cajas x 15 ml = 45ml</p>		

<i>Laboratorio de Fórmulas magistrales y oficinales de la Facultad de Ciencias – ESPOCH.</i>	POE PARA EL CONTROL DE CALIDAD	CODIGO: POE CCM 03
	MICROBIOLÓGICO DE LA FORMULA OFICIAL LIQUIDA DE HIDRATO DE CLORAL AL 10%	Página: 7
		Edición: 2021
<p>Agar digerido de caseína y soja (TSA)</p> <p>Instrucción: Disolver 40g de agar TSA en 1 L de agua destilada</p> <p>Entonces: 1000ml -----> 40g 45ml -----> x = 1,8g</p> <p>Agar Saboraud</p> <p>Instrucción: Disolver 65g de agar Saboraud en 1 L de agua destilada</p> <p>Entonces: 1000ml -----> 65g 45ml -----> x = 2,93g</p> <p>Agar MacConkey</p> <p>Instrucción: Disolver 50g de agar MacConkey en 1 L de agua destilada</p> <p>Entonces: 1000ml -----> 50g 45ml -----> x = 2,25g</p>		



esPOCH

Dirección de Bibliotecas y
Recursos del Aprendizaje

**UNIDAD DE PROCESOS TÉCNICOS Y ANÁLISIS BIBLIOGRÁFICO Y
DOCUMENTAL**

REVISIÓN DE NORMAS TÉCNICAS, RESUMEN Y BIBLIOGRAFÍA

Fecha de entrega: 27 / 01 / 2023

INFORMACIÓN DEL AUTOR/A (S)
Nombres – Apellidos: Cynthia Cristina Salas Salinas
INFORMACIÓN INSTITUCIONAL
Facultad: Ciencias
Carrera: Bioquímica y Farmacia
Título a optar: Bioquímica Farmacéutica
f. Analista de Biblioteca responsable: Ing. Leonardo Medina Ñuste MSc.



2221-DBRA-UTP-2022