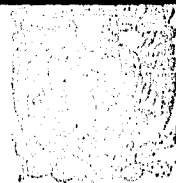




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



COMITÉ DE PROFESIONALES
DE QUIMICA

“ DESARROLLO DE UNA EMULSION ANTI - ACNE
DE PEROXIDO DE BENZOILO ”

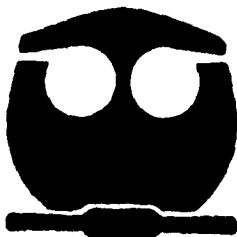
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO

P R E S E N T A :

JOSE ANTONIO FLORES FLORES



MEXICO, D. F.

1995

FALLA DE ORIGEN

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

Presidente: Prof. José Luis Ibarnea Avila

Vocal: Prof. Pedro Alfredo Gorgonio Hernández


Secretario: Profra. María del Socorro Alpizar Ramos

1er. Suplente: Prof. José Benjamín Robles García

2do. Suplente: Profra. Rita Regina Morales Valdepeña

Sitio donde se desarrolló el tema: Corporación Farmacéutica S.A. de C.V.

Asesor del tema:



Q.F.B. María del Socorro Alpizar Ramos

Supervisor técnico:



Q.F.B. María Esther Hernández Jiménez

Sustentante:



José Antonio Flores Flores

A mis padres: José Antonio y Ana María, gracias por todo el apoyo y amor que me han brindado siempre.

A mis hermanas: Ana Laura y Norma, gracias por su cariño y confianza.

A mi padrino y tíos: Miguel, Jorge y Fito.

A mis tíos: Armando, Felipe y Manuel, y a mis tías: Pilar y Virginia.

A la Q.F.B. María del Socorro Alpizar Ramos, gracias por el apoyo y la ayuda que siempre me ha brindado, pero sobre todo por su amistad.

A la Q.F.B. María Esther Hernández Jiménez, gracias por sus enseñanzas, consejos y porque me mostró el camino hacia una vida nueva.

A Luis Rubén Flores Hernández, gracias por su ayuda incondicional.

A mis amigos, gracias porque siempre han estado conmigo.

INDICE

	Pág
CAPITULO I. INTRODUCCION	
1.1) Definición de acné	1
1.2) Historia del acné	1
1.3) Anatomía y fisiología de las glándulas sebáceas	4
1.4) Composición y secreción	5
1.5) Influencia de las hormonas en la función de las glándulas sebáceas	6
1.6) Causas del acné	7
Genéticos	8
Emocionales	8
Alteración de la queratinización	8
Aumento de la actividad glandular sebácea	8
Acción de microorganismos	9
Alteraciones inmunológicas	10
Alteraciones hormonales	11

1.7) Clasificación del acné	11
Acné verdadero	12
Erupciones acneiformes	16
1.8) Tratamientos para el acné	17
Principios de la terapéutica del acné	17
Terapia local	18
Terapia física	19
Terapia sistémica	19
CAPITULO 2. ESTUDIO DE MERCADO	
2.1) Introducción	21
2.2) Productos para el tratamiento del acné	22
2.3) Otros tratamientos para el acné	25
2.4) Conclusiones	27
CAPITULO 3. PEROXIDO DE BENZOILO	
3.1) Propiedades fisicoquímicas	29
Nombres químicos	29
Fórmula química condensada	29
Fórmula química desarrollada	29
Peso molecular	29

CAS	29
Aspecto	30
Composición	30
Almacenamiento	30
Solubilidad	30
Punto de fusión	30
Espectro de absorción I.R.	31
Síntesis del fármaco	33
3.2) Estabilidad	33
Influencia de neutralizadores alcalinos	34
Influencia de disolventes orgánicos	34
Influencia de tensoactivos y humectantes	35
Influencia de agentes quelantes	35
Influencia de la temperatura	36
Influencia del fosfato de calcio	36
Influencia del pH	36
3.3) Absorción y eliminación	37
3.4) Dosis y administración	37

3.5) Formas de dosificación	37
CAPITULO 4. ESTUDIO DE PREFORMULACION	
4.1) Introducción	38
4.2) Características macroscópicas del fármaco	39
4.3) Tamaño de partícula	39
4.4) Solubilidad	41
4.5) Estabilidad en estado líquido y en combinación con excipientes	42
Degradación del principio activo en estado líquido	42
Compatibilidad del principio activo con excipientes	45
CAPITULO 5. DESARROLLO DE LA FORMULACION	
5.1) Introducción	48
5.2) Diseño de las matrices	49
5.3) Procedimiento de fabricación	54
5.4) Pruebas de ciclado	57
CAPITULO 6. PROPUESTA DE PROTOCOLO PARA EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD	
6.1) Introducción	58
6.2) Parte experimental	62
CAPITULO 7. RESULTADOS	
7.1) Degradación del principio activo en estado líquido	66

7.2) Compatibilidad del principio activo con excipientes 67

7.3) Desarrollo de la formulación 73

CAPITULO 8. ANALISIS DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES

8.1) Análisis de resultados 79

8.2) Conclusiones 81

CAPITULO 9. BIBLIOGRAFIA

Bibliografía 84

CAPITULO 1

INTRODUCCION

CAPITULO 1

INTRODUCCION

1.1) Definición

El acné se puede definir como una enfermedad inflamatoria crónica del folículo polisebáceo ocasionada por la obstrucción del mismo. Se caracteriza por la presencia de comedones, lesiones inflamatorias de diversos tipos y lesiones cicatrizales localizadas generalmente en la zonas seborréicas.

El comedón, conocido comúnmente con el nombre de espinilla, es la lesión fundamental en el acné. Se produce por la hiperqueratosis del epitelio de revestimiento de los folículos, con la consiguiente retención de queratina y sebo. El tapón producido por el comedón dilata la boca del folículo, produciéndose con ello pápulas debido a la inflamación acaecida alrededor de los comedones. Pueden aparecer pequeños quistes superficiales, pústulas ó pápulas infectadas alrededor de los comedones, y de acuerdo al grado de inflamación pueden aparecer no solo pústulas ó quistes pequeños, sino nódulos, infiltraciones granulomatosas profundas, cicatrices y queloides.

Esta enfermedad afecta por igual a ambos sexos.

1.2) Historia del acné

La palabra acné tiene su origen en el término griego *akmee*, que significa punta, haciendo alusión a las diversas lesiones inflamatorias características de ésta enfermedad.

Aproximadamente hace 250 años, Daniel Turner (1667-1741) fue el primero en considerar que debían existir restricciones en la dieta para el tratamiento del acné.

Thomas Bateman (1778-1821), clasificó al acné bajo el término "tubérculos" y propuso 4 variedades: simple, punctata, indurata y rosácea.

Samuel Plumbe (1795-1837), en 1829 escribió el "Tratado Práctico de Enfermedades de la Piel" donde discutía el origen del acné en términos de obstrucción de los folículos sebáceos debido a desordenes en el sistema digestivo. El recomendaba baños frecuentes con agua caliente, fricción suave con un jabón moderado y una buena dieta.

Noah Worcester (1812-1847), consideraba al acné como: "una erupción no contagiosa, caracterizada por pequeñas pústulas, sobre una base cónica inflamada de tamaño variable, usualmente de color rojo, siendo algunas veces color natural.

A mediados del siglo XIX, Erasmus Wilson (1809-1884), definió al acné como una inflamación crónica de las glándulas sebáceas (como él las llamaba) y de los folículos excretorios capilares. Ferdinand von Hebra (1816-1880), recomendaba para el tratamiento del acné el uso de jabón de glicerina, pastas de azufre, duchas y baños de vapor .

Louis Duhring (1845-1913) en el "Tratado práctico sobre enfermedades de la piel", dividió al tratamiento en constitucional y en local. Para el tratamiento local recomendaba diversos medicamentos. Los métodos mecánicos ganaban popularidad en este tiempo, y él consideraba que la arena frotada ayudaba a remover los comedones.

En 1885, L. Duncan Bulkley (1845-1928), escribió el primer libro específico sobre acné. El consideraba que el tratamiento general era modificar la dieta del paciente, con lo que, las funciones de las glándulas sebáceas se ejecutarían adecuadamente. Bulkley recomendaba en el tratamiento del acné el uso de preparaciones tópicas como

ungüentos de ácido tánico, óxido de zinc y calamina considerando la higiene como un factor importante.

Otros autores de éste tiempo también recomiendan el uso de lociones de diversas formulaciones en el tratamiento del acné.

En 1901, William Allen Pusey (1865-1940), accidentalmente descubrió que las lesiones causadas por el acné respondían a los rayos X; otros tratamientos físicos para el acné de éste tiempo incluyeron : electrocirugía, criocirugía y luz ultravioleta.

El mayor avance en el tratamiento del acné en la pasada generación fue el uso de los antibióticos. La penicilina, clindamicina, tetraciclina, eritromicina principalmente fueron usados en el tratamiento del acné.

En la década de los años 50, comienza a utilizarse el peróxido de benzoilo en el tratamiento del acné. Este compuesto es bien conocido en Medicina desde 1905, siendo usado durante muchos años como agente antibacteriano en múltiples enfermedades de la piel.

En 1953, William Pace, comenzó su trabajo con peróxido de benzoilo en la terapia del acné experimentando con diferentes formulaciones.

En 1959, Gunter Stüttgen realiza estudios sobre los efectos farmacológicos del ácido retinoico y Kligman los utiliza en la elaboración de diversas formulaciones.

Investigaciones en dermatología han llevado a desarrollar antagonistas de las glándulas sebáceas. La terapia hormonal empleando

estrógenos y corticoesteroides en el tratamiento del acné, ha ganado popularidad en los últimos años.

1.3) Anatomía y fisiología de las glándulas sebáceas

Las glándulas sebáceas se desarrollan en la vida fetal durante la semana 13 a 15; éstas se forman como células del epitelio folicular primordial. Se encuentran en todas las áreas de la piel, excepto en las palmas, dorso del pie y en las plantas de los pies, su tamaño y número varía de acuerdo al área. Las glándulas de mayor tamaño se encuentran en la cara y en la cabeza.

Microscópicamente, existe una variación considerable en la estructura de las glándulas sebáceas. Donde la densidad de glándulas no es muy grande, éstas tienden a ser unilobulares; en contraste con lo anterior, en áreas como la cara las glándulas son multiacinares.

En áreas donde la densidad de glándulas es elevada, existe una gran variación en el tamaño de las glándulas y la estructura de cada folículo. Esto es muy evidente en áreas como la cara donde el tamaño de las glándulas varía desde unidades pequeñas unilobulares a glándulas multiacinares en asociación con folículos sebáceos. El folículo sebáceo es el sitio donde se desarrollan las lesiones de acné.

El canal folicular es ancho además de ser profundo, y es llenado con material queratinoso, sebo, bacterias (predominantemente *Propionibacterium acnes*) y en menor proporción *Pityrosporum ovale*. El vello siempre está presente en el folículo, pero debido a que es muy pequeño no siempre es notorio. Pequeños ductos conectan a las glándulas multiacinares al ducto folicular. La morfología celular de las glándulas sebáceas es uniforme.

El ducto de las glándulas es la zona transicional entre el epitelio escamoso estratificado del canal folicular y las células productoras de lípidos. Como los lípidos se acumulan en las células sebáceas, el citoplasma tiene apariencia espumosa, las células aumentan de tamaño y su núcleo comienza a distorsionarse y desaparecer. Las células finalmente se rompen y los lípidos de las células junto con los

remanentes celulares, forman el producto secretorio característico: el sebo.

Estudios histoquímicos, han demostrado que la actividad enzimática de fosforilasas, amilo-1,6-glucosidasa, leucina aminopeptidasa, amino oxidasa, estearasas no específicas, lipasas, succinato deshidrogenasa, fosfatasa ácida, y acetilcolinesterasa desaparece en las células periféricas cuando ocurre la diferenciación.

Se ha comprobado que varios tipos de hidroxisteroide deshidrogenasas están presentes en las áreas donde el acné aparece. Se presenta actividad enzimática de estearasas no específicas y de lipasas en el canal folicular. Muy pocas vacuolas lipídicas se encuentran presentes en las células periféricas, surgiendo principalmente en el retículo endoplásmico y en la región del aparato de Golgi. Estas vacuolas aumentan de tamaño y comienzan a juntarse una con otra y en las células maduras comienzan a ser más uniformes en tamaño y se funden una con otra.

1.4) Composición y secreción

El sebo es una mezcla compleja de lípidos, y su naturaleza química completa aún no ha sido elucidada totalmente. Ácidos grasos libres, triglicéridos, diglicéridos, monoglicéridos, ésteres de ceras, ésteres de esterol, esterol, escualeno y parafinas han sido identificados. La composición del sebo puro y de los lípidos de la superficie de la epidermis, ha sido calculada por algunos autores como:

	Sebo	Lípidos de epidermis
	%(peso)	%(peso)
Glicéridos y ácidos grasos libres	57.5	65.0
Esteres de ceras	26.0	-----
Escualeno	12.0	-----
Esteres de colesterol	3.0	15.0
Colesterol	1.5	20.0

Los ácidos grasos libres tienen una especial importancia: consisten de varias series homólogas de cadenas de compuestos saturados e insaturados de C3 a C20 de largo.

Un alto porcentaje de ácidos grasos se componen de fracciones de C16 a C18. Se ha postulado que sólo ácidos grasos esterificados son encontrados en el sebo fresco excretado y que la actividad de la estearasa del canal folicular y de la superficie liberan los ácidos grasos libres.

La formación del sebo es dependiente de la proliferación celular y la cantidad de sebo es proporcional al tamaño de la glándula. No existe inervación motora en las glándulas sebáceas humanas. Al incrementar la temperatura hay incremento del flujo del sebo preformado, pero lo anterior no indica que al aumentar la temperatura se incremente la producción de sebo, ya que existe un control hormonal.

1.5) Influencia de las hormonas en la función de las glándulas sebáceas

Cambios en el tamaño de las glándulas sebáceas ocurren en varios períodos de la vida. Antes de la pubertad las glándulas sebáceas son pequeñas, y la diferenciación de lípidos no es significativa; en la adolescencia las glándulas sebáceas aumentan de tamaño y la producción de sebo se incrementa. Las glándulas sebáceas se desarrollan en la pubertad, y se ha demostrado que existen cambios en la composición del sebo: se incrementa la concentración de ésteres de ceras y disminuye la concentración de colesterol.

El primer estímulo hormonal directo para el desarrollo glandular son los andrógenos; aunque las glándulas sebáceas son muy pequeñas al término del período prepuberal, ellas pueden crecer desde el momento del nacimiento probablemente como resultado de la estimulación androgénica en el útero. Relativamente pequeñas cantidades de andrógenos pueden causar el engrandecimiento de las glándulas sebáceas con un aumento en la producción de sebo.

Los estrógenos tienen un profundo efecto sobre la función de las glándulas sebáceas, éste efecto es antagonista de los andrógenos. En

ambos sexos, la administración de estrógenos reduce el tamaño de las glándulas sebáceas y la producción de sebo.

Los estrógenos y los andrógenos no compiten mutuamente en su acción periférica sobre las glándulas sebáceas, la actividad supresora de sebo de los estrógenos puede ser inhibida por andrógenos exógenos.

La producción de sebo varía en función de la edad y del sexo, siendo mayor en hombres que en mujeres; estas diferencias en la producción de sebo se deben a cambios en la función adrenal y gonadal.

Los andrógenos testiculares mantienen elevados los niveles de producción de sebo en los hombres adultos. La deshidroepiandrosterona, que es un andrógeno secretado en relativamente grandes cantidades por la glándula adrenal, puede estimular a las glándulas sebáceas humanas.

En las mujeres adultas, los andrógenos adrenales también tienen un papel en el mantenimiento de la función de las glándulas sebáceas. El ovario es importante en el mantenimiento de la producción de sebo en mujeres, debido a que el ovario secreta esteroides androgénicos.

El control hormonal de las glándulas sebáceas es mediado primariamente por andrógenos gonadales. La producción de sebo es mayor en hombres que en mujeres debido a diferencias en la producción de andrógenos endógenos.

1.6) Causas del acné

El acné es una enfermedad multifactorial, pero la causa básica del acné no es bien conocida. La teoría más aceptada es aquella que contempla que el acné es una afección del folículo polisebáceo, el cual en un estado evolutivo particular llamado microcomedón, se encuentra en todas las personas en algunos momentos de la vida con predominio en la adolescencia. Frecuentemente, el microcomedón evoluciona a un estado patológico convirtiéndose en comedón cerrado y abierto complicándose con un cuadro inflamatorio supurado. En el acné se diferencian dos estados: a) No inflamatorio comedónico e b) Inflamatorio pápulo-pustuloso y abscedado. Los procesos patogénicos pueden ser:

1) **Genéticos:** No son bien conocidos y probablemente se expresan como una respuesta mayor a los andrógenos afectando diversas causas externas .

2) **Emocionales:** Algunas alteraciones psicológicas ocasionan brotes de acné. Las causas no son claras, debiéndose probablemente a un incremento de la producción de andrógenos suprarrenales.

3) **Alteración de la queratinización:** El primer cambio que se observa en el orificio excretor de las glándulas sebáceas para originar acné, es una alteración de la queratinización. Esto ocasiona la acumulación de masas córneas con una adhesividad grande entre sí, por lo que aparece la lesión conocida como microcomedón. Debido a la hiperqueratosis adhesiva, existe acumulación de material córneo y es entonces cuando aparece la lesión fundamental del acné: el comedón conocido como "espinilla".

Al principio, el tamaño del comedón no es lo suficientemente grande como para dilatar el orificio folicular por lo que son sólo pápulas conocidas como comedones cerrados. Cuando la obstrucción se hace más evidente aparecen los comedones abiertos.

Existe un aumento en el desarrollo celular con desprendimiento de células epiteliales en la luz del conducto y acumulación de sebo así como de bacterias dentro del folículo.

4) **Aumento de la actividad glandular sebácea:** Los pacientes con acné producen una mayor cantidad de sebo que las personas normales, y al aumentar el grado de acné, aumenta la producción de sebo. El acné no es una enfermedad relacionada únicamente con la actividad de las glándulas sebáceas, por lo que, la producción de sebo en pacientes con acné es variable. Sin embargo, el sebo tiene un papel importante en la patogenia del acné, ya que es comedogénico causando inflamación.

Los andrógenos producen un aumento en el tamaño y la secreción sebácea; la testosterona es convertida en la piel por medio de la enzima 5-alfa reductasa en dihidrotestosterona quien es el responsable de esa acción. Los estrógenos disminuyen el metabolismo de la glándula sebácea. Los pacientes con acné presentan una

sensibilidad especial a la acción de los andrógenos, debido a que existe una mayor capacidad de convertir a la testosterona en dihidrotestosterona así como otros metabolitos 5-alfa reducidos, esto se traduce en hiperplasia e hipertrofia de la glándula sebácea con aumento en la producción de sebo.

Los ácidos grasos libres del sebo son un factor importante en la inflamación, causando mayor irritación ácidos grasos libres de C8 a C14. El sebo de los pacientes con acné es diferente al de los individuos normales, ya que existe una disminución significativa en los niveles de ácido linoléico en el sebo de los pacientes con acné, habiendo una correlación indirecta ya que a mayor disminución de este ácido, mayor severidad del acné. Dependiendo del número de glándulas sebáceas, será la cantidad de los ácidos grasos libres.

Los ácidos grasos libres son comedogénicos, teniendo influencia en la diferenciación celular folicular y en el proceso inflamatorio.

5) Acción de microorganismos: En el orificio del folículo pilosebáceo existen microorganismos saprófitos con actividad lipolítica, siendo Propionibacterium acnes el más importante. También se ha encontrado al Staphylococcus epidermidis y a Pityrosporum ovale. El microorganismo predominante es Propionibacterium acnes el cual es anaeróbico.

Se han identificado dos tipos de microorganismos: a) Propionibacterium acnes y b) Propionibacterium granulosum, encontrándose también microorganismos coagulasa negativos localizados generalmente en la zona superficial del folículo. El Pityrosporum ovale se encuentra en muchos folículos sebáceos.

Los ácidos grasos en el sebo recién formado son esterificados y casi la mitad de los ácidos grasos de los lípidos de superficie están en forma libre. Los microorganismos anteriormente mencionados poseen actividad de lipasa, por lo que tienen un importante papel en el proceso inflamatorio, ya que las lipasas bacterianas producen ácidos grasos libres que ocasionan la inflamación.

Aunque el Propionibacterium granulosum tiene una actividad lipolítica mayor que el Propionibacterium acnes, éste último es mucho

más abundante por lo que su contribución al proceso inflamatorio es mayor.

El *Propionibacterium acnes* actúa de diferentes formas, agupándose según el mecanismo fisiopatológico:

a) Enzimaticoquímico: Por medio de la enzima lipasa, el *Propionibacterium acnes* desdobra los triglicéridos del sebo en ácidos grasos libres (que producen hiperqueratosis, formando el comedón cerrado y después el comedón abierto), y en glicerol.

b) Enzimaticotóxico: El *Propionibacterium acnes* utilizando una gran variedad de sustancias químicas produce compuestos tóxicos, con lo que se altera la pared folicular.

c) Enzimático: El *Propionibacterium acnes* tiene una gran cantidad de enzimas: lipasas, proteasas, lecitinasas, neuramidasa, hialuronidasa, las cuales actúan sobre el epitelio alterándolo.

Estos tres mecanismos actúan directa o indirectamente sobre las estructuras normales del folículo sebáceo formándose con ello el comedón, y posteriores alteraciones (minirrupturas) del epitelio, ocasionan que el contenido del comedón pase a la dermis, con lo cual se genera un proceso inflamatorio no específico.

6) Alteraciones inmunológicas: En este mecanismo participa el sistema inmune específico, humoral y celular ya que se producen antígenos por parte del *Propionibacterium acnes*. En el desarrollo de lesiones inflamatorias participan los procesos inmunológicos humorales y celulares, locales o sistémicos.

Los pacientes que presentan acné inflamatorio desarrollan una respuesta inmune, por lo que presentan niveles elevados de anticuerpos en el suero, incrementándose la hipersensibilidad a los antígenos de *Propionibacterium acnes*. Existe una correlación directa entre los niveles de IgE sérica y la severidad del acné inflamatorio. Además de lo anterior, también se ha encontrado que:

a) la inmunidad celular se encuentra disminuida

b) existe activación del complemento el cual tiene un importante papel en la fase primaria de la inflamación.

7) Alteraciones hormonales: Se considera al acné como una reacción fisiológica originada cuando la piel comienza a sentir la influencia de las glándulas sexuales. Los andrógenos estimulan el desarrollo de la epidermis, de los folículos pilosos y de las glándulas sebáceas y los estrógenos tienen una acción inversa. Las glándulas sebáceas no presentan respuesta a los estímulos nerviosos.

Las células sebáceas son receptoras de andrógenos tanto de origen gonadal como corticosuprarrenal. En el hombre, la testosterona secretada proviene del tejido de Leydig testicular y una pequeña cantidad de la secreción suprarrenal; en la mujer la mayor parte proviene del tejido suprarrenal y una pequeña parte de la cortical ovárica.

La testosterona circula unida a la proteína transportadora de testosterona, y sólo la fracción libre penetra a la célula sebácea para estimularla. Al penetrar la testosterona, sufre una 5-alfa reducción generando dihidrotestosterona, la cual actúa sobre su receptor citosólico y entra al núcleo estimulando la secreción sebácea. La progesterona no es androgénica en el hombre, por lo que no estimula la producción de sebo.

La estimulación de los andrógenos en las glándulas sebáceas es el mecanismo por el cual los andrógenos producen acné; las glándulas sebáceas son dependientes de los órganos androgénicos y en el acné se incrementa la producción de sebo.

1.7) Clasificación del acné

El criterio morfológico para incluir una enfermedad de la piel en el género del acné es el siguiente: restricción a folículos sebáceos e hiperqueratosis intrafolicular (comedones) y subsecuente inflamación (pústulas, pápulas). Este criterio es muy utilizado para diferenciar al acné verdadero de las erupciones parecidas al acné ó acneiformes.

El acné verdadero comienza con la formación de un comedón el cuál puede romperse y dar como resultado pústulas y pápulas; la secuencia reversa ocurre en desordenes acneiformes: el proceso comienza con una inflamación intrafolicular desarrollándose posteriormente los comedones siendo usualmente no prominentes.

El acné verdadero incluye 3 especies, cada una de las cuales incluye variedades:

I) Acné vulgaris: la enfermedad de la adolescencia que sobrepasa a todas las otras en importancia y prevalencia.

II) Acné venenata: provocado por agentes externos.

III) Acné físico: debido a luz ultravioleta y radiación ionizante (rayos X, etc.).

Las erupciones acneiformes son invariablemente provocadas por fármacos y se distinguen del acné vulgaris por lo siguiente:

- 1) Aparición repentina en un lugar fijo con pápulas ó pústulas.
- 2) Aparición no restringida al período adolescente, siendo común en la vida adulta.
- 3) Extensión más allá de las áreas usuales de acné.
- 4) Otros signos de reacciones adversas al fármaco (fiebre, etc.).

ACNE VERDADERO

ACNE VULGARIS

1) Acné tropical: Aparece repentinamente con el clima tropical, las víctimas son personas jóvenes que padecieron acné vulgaris en la adolescencia. Esta enfermedad es inactiva y aparece hasta que las siguientes condiciones simultáneamente ocurren:

a) Relocalización en el trópico por un largo período (el acné generalmente aparece en 3 meses).

b) Vigorosa actividad física en la cuál se utiliza vestuario no adecuado.

c) Sudoración intensa, la cuál conduce a una continua sobrehidratación y maceración de la piel.

d) Trauma mecánico, lo cuál activa la enfermedad (fricción de ropa apretada mojada, presión de mochilas, etc.).

e) Imposibilidad para seguir el régimen diario de higiene de la piel.

Una vez que ha comenzado el proceso no puede ser contenido; el tratamiento es fútil aún con combinaciones de antibióticos, sulfonas y ácido retinoico, siendo el único remedio dejar el tópico. El acné tropical es una variante de acné conglobata.

2) Pioderma facial: Pertenece al género del acné tropical, es decir es una variante del acné conglobata la cuál aparece repentinamente en mujeres.

Aparece en la cara afectándola seriamente ya que cubre mucha de la superficie con innumerables nódulos inflamatorios fluctuantes y pápulas las cuales frecuentemente se encuentran fusionadas. Algunos autores postulan que el estrés emocional intenso de alguna forma estimula el eje pituitario-adrenal, resultando con ello un incremento en la producción de andrógenos con lo que se incrementa la seborrea.

3) Acné fulminans: Esta es otra enfermedad de la piel que puede confundirse con el acné conglobata; la principal diferencia es la presencia de signos sistémicos: artralgia, fiebre y leucocitosis siendo comunes la anemia y astenia, pero las lesiones nodulares hacen que el acné fulminans sea confundido con el acné conglobata.

El tratamiento recomendado es a base de un amplio espectro de fármacos entre los que se encuentran las sulfonas y los antibióticos. El peróxido de benzoflona es usado en el tratamiento de las úlceras.

4) Síndromes masculinizantes: La excesiva producción de andrógenos produce una variedad de síndromes los cuales producen masculinización en pacientes del sexo femenino. El acné, muchas veces severo, es sólo una expresión de diversos cambios entre los que se encuentran: hirsutismo, calvicie, etc..

Los tumores y las hiperplasias de ovarios y sistema adrenal son las principales fuentes del exceso de producción de andrógenos.

5)Acné neonatum: Esta enfermedad de la piel, muchas veces no es detectada; los pacientes presentan hiperplasia sebácea, por lo que generalmente los neonatos tienen comedones cerrados en las mejillas. Generalmente, los neonatos presentan acné comedónico, exhibiendo ocasionalmente pápulas inflamatorias.

Los andrógenos maternos son los responsables del engrandecimiento de las glándulas sebáceas en niños recién nacidos, y el exceso de sebo producido induce la formación de comedones. Los comedones cerrados pueden persistir durante varios meses y algunos pueden formar comedones abiertos.

6)Acné mecánica: El trauma es un factor importante en la agravación de las lesiones en los individuos con acné o propensos al acné; varios tipos de lesiones y fuerzas físicas pueden intensificar el acné ya existente. El trauma precipita las lesiones inflamatorias.

Las fuerzas físicas no inducen la formación de comedones, pero ocasionan la ruptura de los microcomedones. La inflamación subclínica ya existe en los microcomedones y la fricción o presión de cualquier tipo facilita la ruptura; ésta puede ser generada por ropa o equipo deportivo (cascos, correas, etc.), ropa ajustada (suéteres, playeras, etc.), equipo ortopédico, etc.. El frotamiento y manipulación de la zona afectada con los dedos, puede ocasionar la formación de numerosas pápulas inflamatorias y nódulos. El sudor empeora el efecto del trauma.

7)Acné comedónico, acné papulopustular y acné conglobata: Las lesiones en el acné comedónico son predominantemente comedones abiertos y cerrados, se presentan algunas lesiones inflamatorias pero no son importantes en tamaño o número. En el acné papulopustular se presenta un número considerable de pápulas y pústulas con una mezcla de comedones; las lesiones inflamatorias son predominantes.

El acné conglobata es la expresión más grave de esta enfermedad, extendiéndose a otras áreas del cuerpo.

8)Foliculitis gram-negativa: Esta enfermedad es producida por un largo tratamiento del acné con antibióticos (tetraciclina principalmente) o un exceso de esteroides tópicos.

Inicialmente los antibióticos producen un adecuado control de la enfermedad, posteriormente comienzan a ser inefectivos y empeoran el cuadro. Existen dos tipos de foliculitis gram-negativa:

I)Tipo I: Aquí es muy común la aparición de un número elevado de pústulas; los microorganismos comúnmente encontrados son: Enterobacter y Klebsiella.

II)Tipo II: Son características las fluctuaciones y nódulos esparcidos, siendo Proteus el microorganismo causante de este tipo.

ACNE VENENATA

Este término es empleado para referirse al acné producido por agentes tópicos o por exposición a agentes químicos comedogénicos. Se presenta generalmente en una edad fuera de la típica del acné en individuos propensos a dicha enfermedad.

1)Acné cosmética: Es una enfermedad común en los adultos; la enfermedad es moderada y consiste de papulopústulas y comedones esparcidos. Los cosméticos son la principal causa ya que algunos ingredientes son acnegénicos, especialmente los ésteres de ácidos grasos, pero sin embargo, las grasas y aceites no necesariamente son acnegénicos. Las lesiones que se presentan en el acné cosmética son idénticas a las del acné vulgaris.

Ciertos jabones, detergentes, filtros solares son comedogénicos. Este tipo de acné es más frecuente en pacientes con antecedentes pasados de acné.

2)Acné creado por pomadas: Se presenta en personas que aplican grasas ó aceites en el cabello ó cara; las lesiones consisten principalmente en comedones cerrados principalmente concentrados en las sienes y regiones cercanas a la cabeza.

3)Acné ocupacional: Muy diversos compuestos químicos industriales son acnegenos, ellos generalmente producen acné por

contacto, pero la ingestión o inhalación de estos compuestos puede producir una forma más grave de acné.

Los hidrocarburos clorados, como los cloronaftalenos, son acnegenos; la lesión típica que se produce son comedones abiertos ó cerrados, los cuales muchas veces se presentan en número representativo. En individuos propensos, las lesiones pueden hacerse inflamatorias y acompañarse de pápulas, pústulas y aún nódulos.

Los aceites y breas se encuentran entre las causas más comunes del acné ocupacional; las áreas en contacto con estos agentes muestran comedones generalmente. La ropa contaminada produce erupciones altamente inflamatorias en los puntos de mayor presión como hombros y brazos.

ACNE DEBIDO A AGENTES FISICOS

1)Acné debido a la luz solar: La exposición excesiva a la luz solar produce comedones abiertos y cerrados. Las lesiones no son inflamatorias.

2)Acné debido a radiación ionizante (cobalto, rayos X): El tratamiento de tumores de la piel o internos con radiación ionizante induce reacciones foliculares hiperqueratóticas.

3)Acné de Mallorca: Es una forma de acné que aparece durante la primavera y el verano y desaparece en otoño. Probablemente, éste tipo de acné se desencadene por la luz solar. A éste tipo de acné también se le conoce como acné estival.

ERUPCIONES ACNEIFORMES

Estas erupciones son producidas por fármacos, en donde destacan: bromo, iodo, isoniácida, fenobarbital, difenilhidantoína, corticoesteroides, vitamina B 12, halógenos, carbonato de litio, andrógenos, gestágenos, quinina, tiouracilo, tiourea, trimetadiona.

Una mezcla de acné verdadero y erupciones acneiformes es frecuente.

1.8) Tratamientos para el acné

El tratamiento del acné debe basarse en la adecuada clasificación morfológica y topográfica del cuadro. El acné puede ser controlado, pues se trata de un proceso autoinvolutivo ya que no existe ningún agente que lo erradique totalmente puesto que su causa primaria es desconocida. Por ello, el objetivo de la terapia es disminuir el número de lesiones, prevenir su aparición y conseguir que las secuelas sean mínimas.

Principios de la terapéutica del acné:

I) Corregir la queratinización:

- a) Tratamiento tópico: Vitamina A, Peróxido de benzofilo.
- b) Tratamiento sistémico: Retinoides.
- c) Cirugía: Extracción de comedones.

II) Disminuir la actividad de la glándula sebácea:

- a) Tratamiento hormonal: Antiandrógenos, anovulatorios.

III) Reducir la población de *Propionibacterium acnes*:

- a) Tratamiento tópico: Antibióticos(eritromicina, clindamicina), peróxido de benzolilo.
- b) Tratamiento sistémico: Antibióticos.

IV) Producción de efecto antiinflamatorio:

- a) Tratamiento con esteroides sistémicos o intralesionales.
- b) Tratamiento con retinoides.
- c) Tratamiento con sulfonas.
- d) Criocirugía.

V) Medidas generales.

***Terapia local:**

1) Limpieza: Utilizando jabones o agentes antibacterianos tópicos se remueve el sebo y bacterias de la superficie, por lo que se considera como un auxiliar en la terapia del acné.

2) Tratamiento tópico: A través de los años se han utilizado una gran variedad de lociones, cremas, ungüentos, etc. en el tratamiento del acné, siendo comúnmente utilizados: Azufre, resorcinol y ácido salicílico.

El tratamiento tópico se realiza con fármacos queratolíticos, antibióticos y limpiadores abrasivos (alcohol, éter, acetona):

a) Fármacos queratolíticos: Disminuyen el grosor de la capa córnea; en el acné alternan la hiperqueratosis adhesiva actuando por lo tanto como comedolíticos. Se utilizan el resorcinol, azufre y ácido salicílico. La Vitamina A es también utilizada, pero es un agente muy irritante por lo que llega a producir eritema, descamación intensa, incrementa la susceptibilidad a la luz solar.

b) Antibióticos tópicos: su acción es basada en reducir la población de Propionibacterium acnes y con ello la producción de ácidos grasos libres. Se emplean generalmente en las lesiones inflamatorias. Los más utilizados son la clindamicina y la eritromicina teniendo como alternativa a las tetraciclinas.

El peróxido de benzoílo presenta una acción mixta: actúa como comedolítico y como antibacteriano. Su mecanismo de acción no ha sido determinado con exactitud, pero se relaciona con una actividad antiseborréica y exfoliante. El peróxido de benzoílo penetra en el comedón y libera oxígeno dentro del conducto del folículo sebáceo eliminando con ello al Propionibacterium acnes que es un microorganismo anaerobio estricto. Otros efectos producidos directamente por el peróxido de benzoílo son la exfoliación que es secundaria a la acción antiseborréica, produce la desecación del estrato córneo con aumento de la mitosis, la cual es una respuesta al estímulo de los oxidantes sobre las uniones de disulfuro intercelulares.

El peróxido de benzóilo es un irritante primario que puede producir sensibilidad alérgica en el 1% a 2% de los pacientes. En concentraciones del 5% o del 10% puede provocar eritema moderado y descamación fina y seca; el grado de eritema y exfoliación se relaciona directamente con la frecuencia de aplicación, la concentración utilizada y la duración del tratamiento.

***Terapia física:**

1) Cirugía: Se usa para el tratamiento de comedones, pústulas y cistis, se utiliza para ello un extractor de comedones.

2) Tratamiento con luz ultravioleta: Puede producir eritema y descamación.

3) Tratamiento con rayos-X: Reducen el tamaño de las glándulas sebáceas, por lo que son efectivos en la terapia contra el acné. La reducción no es permanente regenerándose el tamaño de las glándulas en 3-4 meses. Se ha demostrado que producen carcinoma de tiroides.

4) Crioterapia: Producen eritema y descamación similar al que se produce con luz ultravioleta.

5) Aplicación de corticoesteroides: Se aplica una inyección intralesional de corticoesteroides antiinflamatorios. Se utiliza en casos de acné severo, aplicándose con una frecuencia de 2 a 3 semanas.

***Terapia sistémica:**

Se utilizan generalmente dos modalidades: antibióticos y hormonas estrogénicas.

1) Antibióticos y agentes antibacterianos: El uso de agentes antibacterianos de amplio espectro es frecuente. La administración oral de tetraciclina no modifica la producción de sebo, pero reduce la cantidad de ácidos grasos libres; esto se debe a la reducción del número

de P.acnes presente (que presenta actividad lipolítica). Con la eritromicina y clindamicina se presenta el mismo efecto.

2) Sulfonas: La diaminodifenilsulfona se utiliza en casos de acné severo, particularmente cuando se presentan lesiones hemorrágicas.

3) Estrógenos: Cualquier estrógeno en la concentración adecuada disminuye la producción de sebo.

El tratamiento para mujeres puede ser de dos formas:

a) Períodos de tratamiento de dos semanas: El estrógeno comienza a darse después de la ovulación, generalmente en el día 14 del ciclo menstrual; el tratamiento continúa por dos semanas.

b) Períodos de tratamiento de tres semanas: Si el estrógeno es dado en la fase preovulatoria del ciclo, pueden darse progestinas por un tiempo corto. Esto puede acompañarse del uso de anticonceptivos orales que contengan progestinas.

El tratamiento comienza en el día 5 del ciclo menstrual y continúa por 20 ó 21 días dependiendo del fármaco utilizado.

Generalmente su uso está restringido para los hombres.

4) Corticoesteroides: Por su actividad antiinflamatoria, los corticoesteroides sistémicos son útiles en el tratamiento del acné. Se utilizan generalmente en pacientes con acné severo, administrado por tiempo limitado ya que su uso prolongado produce acné esteroideal.

5) Dieta: Se deben eliminar de la dieta: chocolate, dulces, leche y alimentos con exceso de grasa. La sal iodatada puede producir acné debido al yoduro.

CAPITULO 2

ESTUDIO DE MERCADO

CAPITULO 2

ESTUDIO DE MERCADO

2.1) Introducción

La investigación comercial es la recopilación, elaboración y análisis de información realizada en forma sistemática o expresa para poder tomar decisiones dentro del campo del mercado. Debe permitir a la empresa obtener la información necesaria para establecer las diferentes políticas, objetivos, planes y estrategias más adecuadas a sus intereses.

El proceso de la investigación de mercados consiste en siete pasos principales:

1) Análisis de la situación o investigación interna, que pretende mediante la investigación completa de los datos disponibles los siguientes aspectos:

-Preparación para la planificación y ejecución del análisis.

-Fundamentación de la hipótesis a utilizar en el estudio.

-Evitar repeticiones de trabajo.

2) Investigación preliminar o informal, que, mediante la realización de entrevistas con los consumidores, mayoristas, vendedores, etc., permite entender el problema planteado y aceptar cuantas sugerencias sean de interés para la realización de la investigación definitiva.

3) Plan definitivo de la investigación, que constituye la fase fundamental del estudio, determinando el propósito de la investigación, los tipos de datos a utilizar, las fuentes de datos, etc.

4) Recolección de datos.

5) Tabulación y análisis de los datos.

6) Interpretación de resultados.

7) Presentación de resultados.

2.2) Productos para el tratamiento del acné

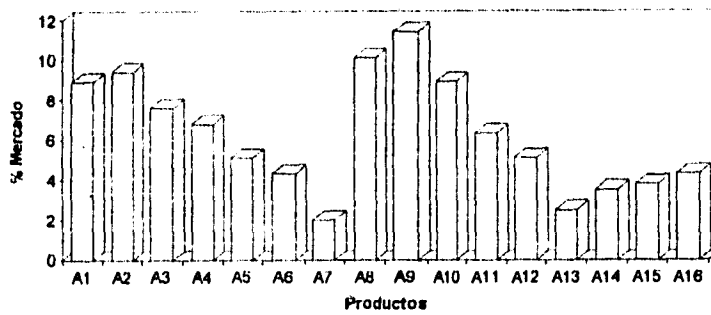
Los productos para el tratamiento del acné que se encuentran en el mercado son:

Tabla No. 1

OXY 5	Emulsión transparente	Peróxido de Benzóilo 5%
OXY 5	Gel	Peróxido de Benzóilo 5%
OXY 10	Gel color piel	Peróxido de Benzóilo 10%
OXY 10	Gel transparente	Peróxido de Benzóilo 10%
OXY Clean Pads	Discos limpiadores	Acido salicílico 0.5% Alcohol 36%
OXY Clean	Solución	Acido salicílico 0.5% Alcohol 36%
OXY Clean	Jabón	Acido salicílico 3.5%
Clearasil Plus	Crema fórmula blanca	Peróxido de Benzóilo 10%
Clearasil Plus	Crema color piel	Peróxido de Benzóilo 10%
Clearasil	Crema color piel	Resorcinol 2% Azufre 8% Triclosán 0.1%
Clearasil Pads	Discos limpiadores	Acido salicílico 1.25g
Clearasil Loción Astringente	Solución	Gluconato de Clorhexidina en solución 20%(0.25 ml) Cetrimida 0.5%
Clearasil	Jabón	Triclosán 0.75%
Acnomel	Crema color piel	Resorcinol 2% Azufre 8%
Dalacín T	Solución	Fosfato de clindamicina equivalente a 1% clindamicina
Benoxyl	Emulsión	Peróxido de Benzóilo 5%

Gráfica No. 1

Distribución porcentual del mercado

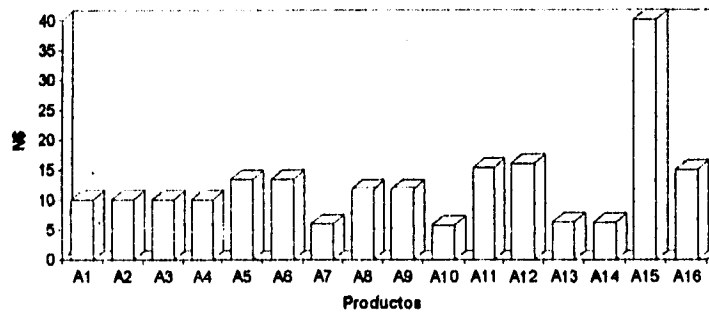


A1) OXY 5 emulsión transparente
A2) OXY 5 gel
A3) OXY 10 gel color piel
A4) OXY 10 gel transparente
A5) OXY clean pads
A6) OXY clean solución
A7) OXY clean jabón
A8) Clearasil Plus crema blanca

A9) Clearasil Plus crema color piel
A10) Clearasil crema color piel
A11) Clearasil pads
A12) Clearasil loción astringente
A13) Clearasil jabón
A14) Acnomet
A15) Dalacin T
A16) Benoxyl

Gráfica No. 2

Comparación de Precios



- A1) OXY 5 emulsión transparente
- A2) OXY 5 gel
- A3) OXY 10 gel color piel
- A4) OXY 10 gel transparente
- A5) OXY clean pads
- A6) OXY clean solución
- A7) OXY clean jabón
- A8) Clearasil Plus crema blanca

- A9) Clearasil Plus crema color piel
- A10) Clearasil crema color piel
- A11) Clearasil pads
- A12) Clearasil loción astringente
- A13) Clearasil jabón
- A14) Acnomet
- A15) Dalacin T
- A16) Benoxyl

2.3) Otros tratamientos para el acné

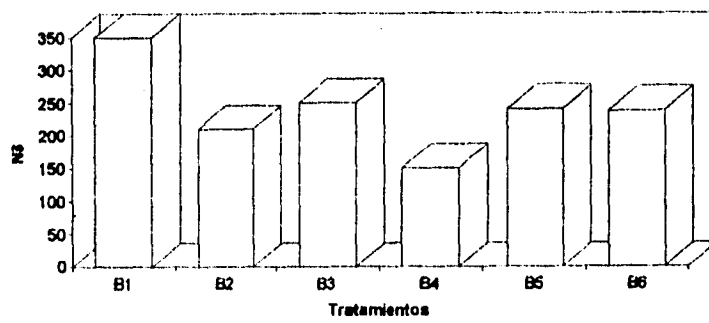
Otros tratamientos para el acné disponibles en el mercado son:

Tabla No. 2

CLARINS PARIS	Gel limpiador	Extractos de plantas 11.5%
	Crema tratamiento de "día"	Extractos de plantas 22.2%
	Gel tratamiento de "noche"	Extractos de plantas 22.2%
	Mascarilla absorbente	Extractos de plantas 12.3%
	Gel corrector	Extractos de plantas 22.2%
CLINIQUE	Jabón medicado	Acido salicílico
	Loción astringente	Acido salicílico
	Crema	
ESTEE LAUDER	Shampoo limpiador	
	Loción astringente	Acido salicílico
	Gel hidratante	
JEAN PAX	Mascarilla astringente	Acido salicílico
		Acido ascórbico
		Acido cítrico
	Loción astringente	Agua de rosas
		Etanol
LANCOME PARIS	Loción astringente	Agente antibacteriano 0.15%
	Gel hidratante	Agente antibacteriano 0.15%
		Agente hidratante 5%
ELIZABETH ARDEN	Loción 1	Acidos alfa-hidróxidos
	Loción 2	Acidos alfa-hidróxidos
	Loción 3	Acidos alfa-hidróxidos
	Loción 4	Acidos alfa-hidróxidos

Gráfica No. 3

Comparación de Precios de Tratamientos para el acné



B1) Clarins Paris
B2) Clinique
B3) Estee Lauder

B4) Jean Pax
B5) Lancome Paris
B6) Elizabeth Arden

Los resultados mostrados en la tabla No. 1, en la gráfica No. 1 y en la gráfica No. 2, son producto de una encuesta efectuada en 20 farmacias localizadas en la Ciudad de México y en diversas tiendas de autoservicio; en la encuesta se preguntaba que productos había disponibles para el tratamiento del acné, que cantidad de piezas de cada producto se habían vendido en los últimos 2 meses, el costo del producto, etc. Esta encuesta fué realizada en el mes de Noviembre de 1994.

Los resultados mostrados en la gráfica No. 3, se obtuvieron en una encuesta realizada en tiendas departamentales de prestigio; en esta encuesta se preguntaba por los diferentes tratamientos para el acné, su demanda entre el público consumidor, de que productos consistía cada tratamiento, el costo del tratamiento, etc. La encuesta se realizó en el mes de Noviembre de 1994.

2.4) Conclusiones

Como se observa en la Tabla No.1, existen diversos productos para el tratamiento del acné, los cuales se encuentran en diferentes presentaciones (emulsión, gel, solución, discos limpiadores, jabón, crema) y con variedad de principios activos en diferentes concentraciones (peróxido de benzoilo, ácido salicílico, resorcinol, azufre, triclosán, gluconato de clorhexidina, clindamicina).

En la gráfica No. 1 se muestra la distribución porcentual del mercado, en donde observamos que entre los productos con mayor demanda se encuentran aquellos que contienen peróxido de benzoilo como principio activo.

En la gráfica No. 2 se muestra una comparación entre los precios de los diversos productos para el tratamiento del acné, en ella observamos que el producto con el mayor precio es aquel que contiene un antibiótico como principio activo; los productos que contienen peróxido de benzoilo como principio activo tienen un precio menor que los productos que contienen ácido salicílico y clorhexidina como principio activo.

En la tabla No. 2 se presentan otros productos disponibles para el tratamiento del acné predominantemente de línea cosmética, los

cuales constan de diversas presentaciones (gel, crema, mascarilla, jabón, loción, shampoo, etc). En estos productos encontramos como principio activo: extractos de plantas, ácido salicílico, ácido ascórbico, ácido cítrico, etc. y en ninguno al peróxido de benzolillo.

En la gráfica No. 3 se muestra la comparación entre los precios de los diferentes tratamientos para el acné, y como se observa, el precio de estos productos es muy superior al de los mostrados en la gráfica No. 1.

La formulación desarrollada en esta tesis es un producto para el tratamiento del acné el cual tiene como principio activo al peróxido de benzolillo que es utilizado en otros productos existentes en el mercado que han mostrado muy buenos resultados en el tratamiento de este padecimiento o enfermedad que afecta a un sector considerable de la población adolescente y de otras edades.

La emulsión desarrollada puede lanzarse al mercado a un precio accesible a los consumidores por lo que puede competir con éxito contra productos similares ya existentes en el mercado obteniéndose un margen de utilidades adecuado.

CAPITULO 3

PEROXIDO DE BENZOILO

CAPITULO 3

PEROXIDO DE BENZOILO

3.1) Propiedades fisicoquímicas

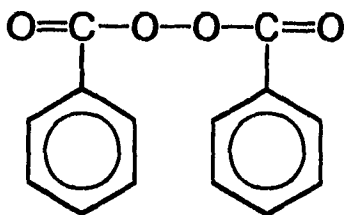
**Nombres químicos:*

Peróxido de benzóilo hidratado, peróxido de dibenzóilo, peróxido de benzóilo.

**Fórmula química condensada:*



**Fórmula química desarrollada:*



**Peso molecular:*

242.2g/mol (peróxido de benzóilo anhidro)

**CAS:*

94-36-0

***Aspecto:**

Polvo amorfo o granular color blanco, olor característico.

***Composición:**

El peróxido de benzoflona, por razones de seguridad, es humedecido con agua: La B.P. y la Eur. P. especifican que el peróxido de benzoflona hidratado contiene no menos de 70% y no más de 77% de peróxido de benzoflona anhidro y no menos de 20% de agua. La U.S.P. especifica no menos de 65% y no más de 82% de peróxido de benzoflona anhidro con un contenido de agua de casi 26%.

***Almacenamiento:**

Debe almacenarse a temperatura de 2 a 8°C en contenedores tratados para reducir las cargas estáticas y con un dispositivo para liberar el exceso de presión. Protegerse de la luz.

***Solubilidad:**


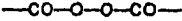
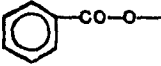



Ligeramente soluble en agua y alcohol; soluble en benceno, acetona, cloroformo y éter.

***Punto de fusión:**

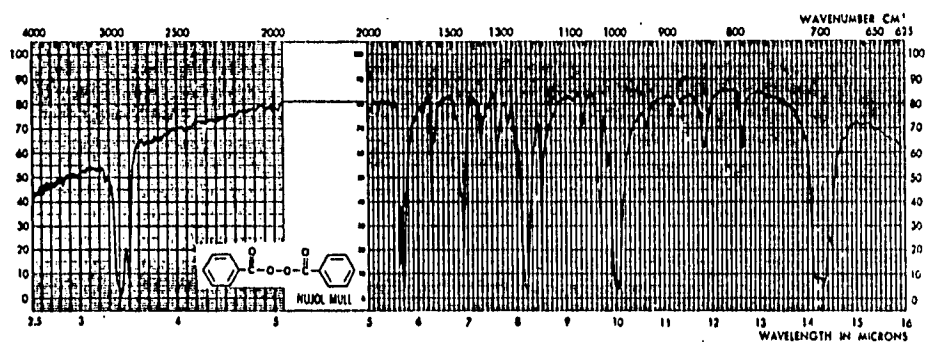
103-106°C

***Espectro de absorción I.R.:**

El espectro de absorción infrarroja correspondiente al peróxido de benzoflona, muestra las siguientes bandas:

Banda (cm ⁻¹)	Corresponde a
3030 1580 1450	
1780 1785	
1720	
1280 1180	
1000	
790 710	

Espectro de absorción I.R. del peróxido de benzollo



***Síntesis del fármaco:**

***Síntesis del peróxido de benzolilo a partir de cloruro de benzolilo y peróxido de hidrógeno:**

El peróxido de benzolilo es sintetizado a partir de cloruro de benzolilo y peróxido de hidrógeno en presencia de NH_4HCO_3 y dodecil sulfato de sodio o dodecilsulfonato (como tensoactivo). Para una mezcla de 50 ml de cloruro de benzolilo, 30 ml de peróxido de hidrógeno y 60 g de NH_4HCO_3 , se adicionaron 1.8 g de dodecil sulfato de sodio y la mezcla de reacción se mantuvo a 15°C por 3 horas. Se obtuvieron 68 g de peróxido de benzolilo con una pureza de 99.52%.

Pequeñas cantidades de peróxido de benzolilo pueden ser sintetizadas en el laboratorio a partir de cloruro de benzolilo y peróxido de hidrógeno en presencia de hidróxido de sodio:

Colocar un matraz de 600 ml con 50 ml (0.175 mol) de peróxido de hidrógeno al 12% en un baño de hielo situado en una campana de extracción. Adicionar 30 ml de una solución de hidróxido de sodio 4 M y 30 g (25 ml, 0.214 mol) de cloruro de benzolilo redestilado; la temperatura debe ser de $5-8^\circ\text{C}$ manteniéndose a la solución alcalina.

Cuando todos los reactivos se hayan adicionado; agitar la solución por 30 minutos. Filtrar el precipitado y lavar con pequeñas porciones de agua fría. Se obtienen 12 g de peróxido de benzolilo.

3.2) Estabilidad

El peróxido de benzolilo hidratado (70% de peróxido de benzolilo), es una mezcla heterogénea la cual tiene un contenido no uniforme de agua, variando su contenido de muestra a muestra. Todas las formulaciones comerciales son realizadas con peróxido de benzolilo hidratado para evitar explosiones (si el peróxido de benzolilo es calentado a temperaturas mayores a 60°C o es golpeado violentamente - molienda- puede explotar).

ESTABILIDAD:

Ciertos ingredientes pueden afectar la estabilidad química del peróxido de benzóilo. Algunos estudios (9) muestran que con el calentamiento el peróxido de benzóilo ya sea en forma pura o en disolventes no polares se degrada y produce dióxido de carbono, bifenilo, benzoato de fenilo y benceno.

En presencia de alcoholes se degrada en dióxido de carbono, ácido benzoico y ésteres de ácido benzoico (9). En presencia de ácido acético se degrada para formar dióxido de carbono, ácido benzoico, ácido fenilbenzoico, benceno, bifenilo y ácidos ftálicos (9). En presencia de luz U.V. y de calor el peróxido de benzóilo es precursor de radicales libres, los cuales interactúan con más moléculas (ciertos alcoholes, compuestos con sulfhidrilos, alcanos, alquenos y compuestos aromáticos) que por cambios electrónicos son fácilmente inducidos a poseer electrones reactivos no compartidos (9).

La descomposición del peróxido de benzóilo se considera dependiente de la concentración (10).

***Influencia de neutralizadores alcalinos:** Los agentes de este tipo más utilizados son: trietanolamina, hidróxido de sodio y bis (2-propanol) amina. Estudios realizados (9), muestran que a 40°C y después de 60 días, estos agentes degradan en un 5-10% al peróxido de benzóilo; después de 90 días, la degradación fué de 20% en presencia de bis (2-propanol) amina, 10% con trietanolamina y 5% con hidróxido de sodio. A 30°C, no se observó prácticamente degradación.

***Influencia de disolventes orgánicos:** En un estudio realizado (9) a 30°C en presencia de etanol el peróxido de benzóilo se degradó 2-5% después de 60 días; con etanol-trietanolamina hubo una degradación del 12% después de 90 días; con etanol-hidróxido de sodio hubo una degradación del 4% después de 90 días. En presencia de acetona-trietanolamina y acetona-hidróxido de sodio, no se observó degradación significativa del peróxido de benzóilo después de 90 días a 30°C.

A 40°C, después de 90 días se presentaron los siguientes resultados: con etanol-trietanolamina el peróxido de benzoilo se degradó un 50%; con etanol-hidróxido de sodio, la degradación fué de 33%; con acetona-trietanolamina la degradación fué de 15%; con acetona-hidróxido de sodio no se presentó degradación significativa.

En soluciones el etanol mejora la estabilidad del peróxido de benzoilo cuando se sustituye por acetona.

***Influencia de tensoactivos y humectantes:** Después de 90 días y 40°C, en presencia de polioxietilén lauril éter el peróxido de benzoilo se degradó 20%; en presencia de propilénglicol se degradó 10%. A 30°C no se presentó una degradación significativa.

***Influencia de agentes quelantes:** La descomposición en un 50-60% del peróxido de benzoilo a 30°C después de 90 días indica que los agentes quelantes ácido cítrico y EDTA, en presencia de etanol tienen una gran influencia en la degradación del peróxido de benzoilo (figura 1). A 40°C después de 90 días la degradación es de 90-100%. En presencia de acetona, después de 90 días a 30°C hubo una degradación del 10% de peróxido de benzoilo. A 40°C después de 90 días con acetona-hidróxido de sodio-EDTA se presentó una degradación del 45%; con acetona-trietanolamina-EDTA y acetona-trietanolamina-ácido cítrico hubo una degradación del 90-100%.

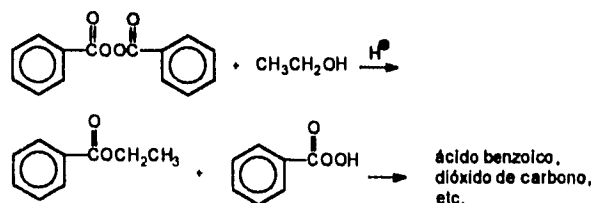


figura 1: En presencia de etanol, EDTA o ácido cítrico, el peróxido de benzoilo se degrada de acuerdo a la reacción mostrada.

***Influencia de la temperatura:** La temperatura sólo tiene un efecto indirecto en la estabilidad del peróxido de benzofl. Aún a temperaturas de 40°C, ocurre una pequeña degradación (1-3%) si no hay una propagación de radicales libres (figura 2). Las moléculas que favorecen la propagación de radicales libres son aquellas que contienen grupos hidroxilos principalmente el etanol e indirectamente los agentes quelantes.

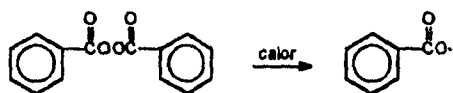


figura 2: En presencia de calor el peróxido de benzofl reacciona como se muestra.

***Influencia del fosfato de calcio:** En mezclas de polvos de peróxido de benzofl (35%)-fosfato de calcio (65%) no se presenta degradación después de un periodo considerable (11).

***Influencia del pH:**

En estudios realizados (11), se colocaron muestras a temperatura ambiente y a 40.5°C; después de 22 semanas el pH de las muestras colocadas a 40.5°C bajó rápidamente obteniéndose un pH de 2.8, que corresponde al pH de una solución saturada de ácido benzoico. Las muestras colocadas a temperatura ambiente presentaron un descenso gradual y continuo del pH, y la extrapolación de los datos que se obtendría un pH de 2.8 a temperatura ambiente en aproximadamente 40-46 meses.

3.3) Absorción y eliminación

Trabajos realizados in vitro y en animales, sugieren que aunque la absorción del peróxido de benzoílo es escasa siguiendo a la aplicación tópica, cualquier cantidad absorbida del fármaco es metabolizada en la piel produciendo ácido benzoico el cual, posteriormente es excretado rápidamente como benzoato por el sistema renal.

3.4) Dosis y administración

Vía de administración tópica; se utiliza en adultos y en niños mayores de 12 años, de la siguiente forma: al 5% ó 10% como barra limpiadora 2 ó 3 veces al día, del 5% al 10% como crema o gel 1 ó 2 veces al día, del 5% al 20% como loción de 1 a 4 veces al día, al 5% ó 10% como loción limpiadora 1 ó 2 veces al día, al 5% como mascarilla facial una vez al día, al 10% como jabón 1 ó 2 veces por día. La loción al 20% es usada sólo para tratamientos de casos severos de acné.

3.5) Formas de dosificación

Barra limpiadora: 5% y 10%; Crema: 5, 7 y 10%; Gel: 2.5, 5 y 10%; Loción: 5, 5.5, 10 y 20%; Loción limpiadora: 5 y 10%; Mascarilla facial: 5%.

CAPITULO 4

ESTUDIO DE PREFORMULACION

CAPITULO 4

ESTUDIO DE PREFORMULACION

4.1) Introducción

Los estudios de preformulación se realizan para tener un mejor conocimiento de las propiedades físicas y químicas del fármaco antes de realizar la formulación, y lograr un producto efectivo, estable y seguro.

Estos estudios permitirán desarrollar una formulación adecuada, seleccionar la forma química del fármaco, la forma farmacéutica y los excipientes más apropiados así como el proceso de manufactura.

En este caso en particular, se requiere que la aplicación sea tópica debido a las características propias del padecimiento/enfermedad que se va a tratar y del principio activo evaluado o por estudiar, por ello, la forma farmacéutica seleccionada fue loción.

Los parámetros que se estudiaron fueron:

- a) características macroscópicas del fármaco.
- b) tamaño de partícula.
- c) solubilidad.
- d) estabilidad en estado líquido y en combinación con excipientes.

4.2) Características macroscópicas del fármaco

***Material:**

- 1 caja petri
- 1 balanza granataria Ohaus Triple Beam Balance

***Procedimiento:**

- a) Pesar 10 g de peróxido de benzoilo.
- b) Colocarlo en una caja petri y extenderlo perfectamente.
- c) Determinar sus características organolépticas: color, olor, apariencia.

***Resultados:**

Polvo amorfo o granular color blanco, olor característico.

4.3) Tamaño de partícula

Esta prueba no se pudo realizar por tamizado utilizando mallas debido a que el peróxido de benzoilo puede explotar si es sometido a fricción violenta, molienda o calentamiento. Por esta razón se intentó determinar el tamaño de partícula por 2 métodos diferentes:

- a) mediante la observación directa al microscopio equipado con escala micrométrica.
- b) medición con un vernier electrónico.

***Material y equipo:**

- 1 microscopio equipado con escala micrométrica marca Rossbach Kyowa.
- 1 vernier electrónico marca Mitutoyo Digimatic. 0.01-150mm, 0.0005-6".
- 1 pinzas
- 1 portaobjetos
- Glicerina.

***Procedimiento:**

I) Observación directa al microscopio equipado con escala micrométrica:

- a) Colocar 1g de peróxido de benzoflona en 4ml de glicerina y homogenizar.
- b) Poner 3 gotas de la mezcla anterior en un portaobjetos y colocarlo en el microscopio.
- c) Observar con 10 X, y con la escala micrométrica medir el tamaño de partícula.

***Resultados:**

Esta prueba se intentó realizar mediante la observación directa al microscopio equipado con un ocular graduado y escala micrométrica, pero la escala micrométrica tiene un máximo de 100 micras, lo cual resultaba insuficiente para determinar el tamaño de partícula del principio activo. Por tal motivo, se empleó un vernier electrónico.

II) Con vernier electrónico:

- a) En una caja petri colocar peróxido de benzoflona y con unas pinzas seleccionar una partícula.
- b) Medir la partícula seleccionada con el vernier electrónico.
- c) Registrar el resultado.
- d) Medir 20 partículas.

***Resultados:**

Las siguientes mediciones son en mm: 2.07, 1.64, 1.91, 1.95, 1.67, 2.05, 2.33, 2.28, 1.92, 2.06, 2.00, 2.05, 2.03, 1.92, 2.05, 2.39, 1.85, 1.88, 1.33, 1.54, 1.84, 1.60, 1.71, 1.99, 1.55.

4.4) Solubilidad

En la bibliografía se reporta que el peróxido de benzoílo es escasamente soluble en agua y en alcohol; soluble en acetona, cloroformo y éter.

***Material y Reactivos:**

- 5 tubos de ensayo de 16 x 150.
- 1 balanza analítica.
- 5 pipetas graduadas de 10 ml.
- Agua desmineralizada.
- Etanol.
- Acetona.
- Cloroformo.
- Eter.

***Procedimiento:**

- a) En 3 tubos de ensayo colocar 250mg de peróxido de benzoílo.
- b) Adicionar lentamente y agitando cantidades medidas del disolvente hasta total solubilización del principio activo.
- c) Registrar los volúmenes empleados de disolvente.
- d) Realizar lo anterior con: acetona, cloroformo y éter
- e) En 2 tubos de ensayo colocar 500 mg de peróxido de benzoílo.
- f) Repetir el paso b y c.

***Resultados:**

Acetona: 250 mg de principio activo se disolvieron en 5 ml de acetona.

Cloroformo: 250 mg de principio activo se disolvieron en 5 ml de cloroformo.

Eter: 250 mg de principio activo se disolvieron en 5 ml de éter.

Agua desmineralizada: 500 mg de principio activo se disolvieron en 10 ml de agua.

Etanol: 500 mg de principio activo se disolvieron en 10 ml de etanol.

4.5) Estabilidad en estado líquido y en combinación con excipientes

Estos estudios se realizaron sometiendo al fármaco a condiciones drásticas de almacenamiento como: degradación del principio activo en estado líquido y con excipientes, observando el efecto que éstos tenían sobre el fármaco.

a) Degradación del principio activo en estado líquido:

***Material:**

Frascos viales de vidrio tipo I de 10 ml color ámbar con tapón de hule.

3 pipetas graduadas de 10 ml.

Estufa Blue M, Stabil-Therm.

Balanza analítica.

Cromatofolios de silicagel 60 F254.

1 cámara cromatográfica.

1 Lámpara de luz U.V.

Tolueno.

Acido acético glacial.

Diclorometano.

HCl

Acetona

Etanol

Peróxido de benzofilo

Acido benzoico

***Procedimiento:**

Se colocaron en un frasco vial 500mg de peróxido de benzofilo adicionando 1ml de etanol y 3ml de ácido clorhídrico concentrado con lo cual se obtuvo un pH de 2. En otro frasco vial se colocaron 500mg de peróxido de benzofilo y 4ml de acetona; ambas muestras se colocaron a 30°C.

Para observar la degradación química de las muestras se utilizó la técnica de cromatografía en capa fina, empleando cromatoplasmas de silicagel 60 F254 de 0.2 mm de espesor como fase estacionaria y el sistema Tolueno-ácido acético glacial-diclorometano (50:1:2) como fase móvil. Se utilizaron soluciones de referencia de peróxido de benzoílo y ácido benzoíco.

1) Preparación de las soluciones de referencia: Se pesaron 100mg del estándar y se disolvieron en 10ml de acetona.

Se aplicó la misma cantidad de ambas muestras y las soluciones de referencia en la cromatoplasma y ésta se colocó en la cámara cromatográfica.

Posteriormente se observaba la cromatoplasma con luz U.V. y se marcaban las manchas visualizadas; se comparaba la intensidad de las manchas de las muestras con las de las soluciones de referencia.

Las muestras fueron tomadas a las 24 horas (Los resultados corresponden a las cromatoplasmas 1, 2, 3), 7 días (cromatoplasma 4), 20 días (cromatoplasma 5).

Tabla No. 3

CROMATOPLACA 1	1)	HCl-etanol-Peróxido de benzolito
	2)	Acetona-peróxido de benzolito
	3)	Sol. de ref. de peróxido de benzolito
CROMATOPLACA 2	4)	HCl-etanol-peróxido de benzolito
	5)	Acetona-peróxido de benzolito
	6)	Sol. de ref. de ácido benzoico
CROMATOPLACA 3	7)	Sol. de ref. de peróxido de benzolito
	8)	Sol. de ref. de ácido benzoico
	9)	Acetona-peróxido de benzolito
CROMATOPLACA 4	10)	Sol. de ref. de peróxido de benzolito
	11)	Sol. de ref. de ácido benzoico
	12)	Acetona-peróxido de benzolito
	13)	HCl-etanol-peróxido de benzolito
CROMATOPLACA 5	14)	Sol. de ref. de peróxido de benzolito
	15)	Sol. de ref. de ácido benzoico
	16)	HCl-etanol-peróxido de benzolito
	17)	Acetona-peróxido de benzolito

b) Compatibilidad del principio activo con excipientes:

*Material:

Frascos viales de vidrio tipo I de 10 ml color ámbar con tapón de hule.

1 pipeta graduada de 10 ml.

Estufa Blue M, Stabil-Therm.

Balanza analítica.

Cromatofolios de silicagel 60 F254.

1 cámara cromatográfica.

1 Lámpara de luz U.V.

Tolueno.

Acido acético glacial.

Diclorometano.

*Excipientes : Glicerina, propilénglicol, polawax, canarcel 165, monoestearato de glicerilo y brij 30.

NOMBRE COMERCIAL	EQUIVALENTE QUÍMICO
Polawax	Cera emulsificante
Canarcel 165	Ester de sorbitán
Brij 30	Alcohol graso poe

***Procedimiento:**

a) De acuerdo con la siguiente tabla, pesar el principio activo y los excipientes y realizar las siguientes combinaciones:

	Proporción
1)Peróxido de benzollo	
2)Peróxido de benzollo-glicerina	(1:2)
3)Peróxido de benzollo-propilénglicol	(1:2)
4)Peróxido de benzollo-polawax	(5:1)
5)Peróxido de benzollo-canarcel 165	(2:1)
6)Peróxido de benzollo-monoestearato de glicerilo	(3:1)
7)Peróxido de benzollo-brij 30	(1:2)
8)Peróxido de benzollo-agua	
9)Peróxido de benzollo-glicerina-agua	(1:2)
10)Peróxido de benzollo-propilénglicol-agua	(1:2)
11)Peróxido de benzollo-polawax-agua	(5:1)
12)Peróxido de benzollo-canarcel 165-agua	(2:1)
13)Peróxido de benzollo-monoestearato de glicerilo-agua	(3:1)
14)Peróxido de benzollo-brij 30-agua	(1:2)

Utilizar 1.5ml de agua desmineralizada.

b) Realizar las combinaciones anteriores por duplicado, y colocar un juego a 30 grados centígrados y el otro a 40 grados centígrados.

c) Utilizar la técnica de cromatografía en capa fina para evaluar la degradación química de las muestras. Se usaron placas de sílicagel 60 F254 de 20 x 20 cm y 0.2mm de espesor como fase estacionaria, y como fase móvil al sistema tolueno-ácido acético glacial-diclorometano (50:1:2); y se observó posteriormente la cromatoplaca con luz U.V.; la preparación de los estándares y la técnica seguida se describió anteriormente.

Además de la degradación química, también eran considerados los cambios organolépticos.

Se realizaron las siguientes cromatoplasas:

*Cromatoplasa 6: Se aplicó solución de referencia de ácido benzoico, solución de referencia de peróxido de benzóilo, y se aplicaron las muestras anteriores.

*15 y 30 días más tarde, se evaluaron las muestras por cromatografía en capa fina (cromatoplasa 7 a la cromatoplasa 10).

Tabla No. 4

1)	Sol. de Ref. de peróxido de benzóilo
2)	Sol. de Ref. de ácido benzoico
3)	Peróxido de benzóilo
4)	Peróxido de benzóilo-glicerina.
5)	Peróxido de benzóilo-propilén-glicol.
6)	Peróxido de benzóilo-potawax.
7)	Peróxido de benzóilo- canarcel 165
8)	Peróxido de benzóilo- mono-estearato de glicerilo
9)	Peróxido de benzóilo-brij 30
10)	Peróxido de benzóilo-agua
11)	Peróxido de benzóilo-glicerina-agua
12)	Peróxido de benzóilo-propilén-glicol-agua
13)	Peróxido de benzóilo-potawax-agua
14)	Peróxido de benzóilo-canarcel 165-agua
15)	Peróxido de benzóilo-mono-estearato de glicerilo-agua
16)	Peróxido de benzóilo-brij 30-agua

Los resultados obtenidos se muestran en el capítulo 7.

CAPITULO 5

DESARROLLO DE LA FORMULACION

CAPITULO 5

DESARROLLO DE LA FORMULACION

5.1) Introducción

Basándonos en los excipientes seleccionados anteriormente, se propuso como fase oleosa: polawax, canarcel 165, ácido esteárico y base líquida. El canarcel 165 es un agente tensoactivo y emulsificante que tiene un HLB de 11; el polawax es un agente emulsificante no iónico del cual no se reporta ningún valor de HLB en la literatura, sólo reporta que es un producto que se emulsifica a bajos valores de HLB; la base líquida (aceite mineral y alcohol lanolínico) es un agente con alta emoliencia y humectación, emulsificante a bajos HLB; el ácido esteárico es un agente solidificante que requiere un HLB de 17 para emulsificarse. Se reporta que el ácido esteárico se utiliza en concentraciones menores o iguales a 5%, por lo que se propuso que su concentración fuera de 1.83%; en la literatura se recomienda que la base líquida se utilice en concentraciones de 2-10% por lo que se propuso que su concentración fuera de 4.57%; la concentración utilizada de carboximetilcelulosa fue 0.18% y la de propilén glicol o glicerina fue de 4%.

Para encontrar la concentración más adecuada de polawax, canarcel 165, brij 30, así como de elegir entre propilén glicol o glicerina como agente humectante se diseñaron las siguientes matrices:

5.2) Diseño de las matrices

MATRIZ 1

Influencia de la concentración del canarcel 165 y del polawax en la formulación.

		CANARCEL 165		
		%	1.75	3.5
POLAWAX	0.75	x	x	x
	1	x	x	x
	1.25	x	x	x

MATRIZ 2

Influencia de la concentración del canarcel 165 y del polawax en la formulación utilizando diferentes agentes humectantes.

	%	PROPILENGLICOL 4%			GLICERINA 4%		
		CANARCEL 165					
		1.75	3.5	4.25	1.75	3.5	4.25
POLAWAX	0.75	x		x		x	
	1		x		x		x
	1.25	x		x		x	

MATRIZ 3

Influencia del canarcel 165 en concentraciones de 1% a 3.5% y del polawax en concentraciones de 0.2% a 1% en la formulación.

		CANARCEL 165				
		1	1.75	2	2.5	3.5
POLAWAX	0.2			X		
	0.5		X	X	X	X
	1	X				X

MATRIZ 4

Influencia de la concentración del brij 30 y del polawax en la formulación.

		BRIJ 30				
		1	3.5	5	8	7
POLAWAX	0.2		X		X	
	0.5	X		X	X	X
	1		X			

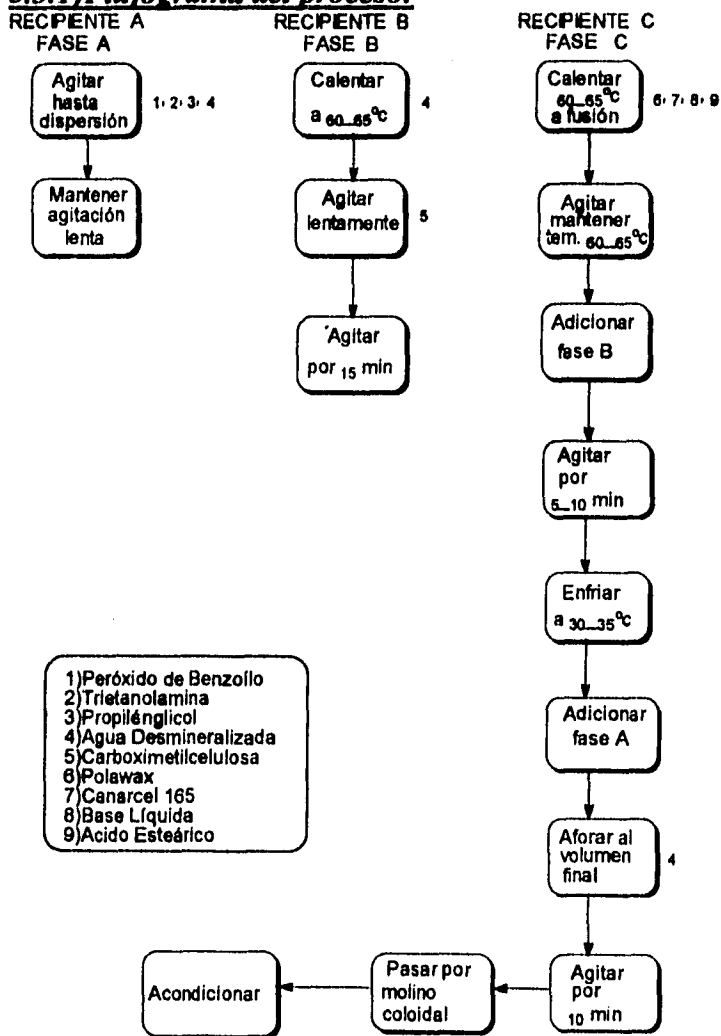
MATRIZ 5

Influencia de la concentración del canarcel 165 y del brij 30 en la formulación.

		CANARCEL 165				
		1	1.75	2	2.5	3.5
BRIJ 30	3		X			X
	5	X		X		X
	6		X		X	
	7			X		

5.3) Procedimiento de fabricación

5.3.1) Flujograma del proceso:



5.3.2) Material y Equipo:

Marmita Erweka Apparatebau G.m.b.H., tipo SG3W.

2 vasos de precipitado de 1000 ml.

Balanza granataria Ohaus Triple Beam Balance.

Parrilla con agitación Thermolyne type 1000, Stir Plate.

Agitador Mag-Mix PS 65906.

Termómetro de -10 a 110°C.

Frascos de polietileno de alta densidad de 30 ml con inserto gotero y tapa de polietileno de alta densidad pigmentado blanco.

Peróxido de benzoílo

Propilénglicol

Trietanolamina

Canarcel 165

Polawax

Base Líquida

Acido esteárico

Carboximetilcelulosa

Agua desmineralizada

5.3.3) Seguridad:

a) Para el personal:

El personal involucrado debe portar el uniforme adecuado limpio, en buen estado, cofia, cubrebocas, guantes de hule látex en buen estado; no portar ningún tipo de joyería ni cosméticos.

b) Para el producto:

No calentar a temperaturas mayores de 40°C, no golpearlo violentamente (molienda), proteger de la luz.

5.3.4) Procedimiento:

a) Surtido y pesado de materias primas:

- 1) Verificar la limpieza y el orden de la central de pesadas.
- 2) Verificar la identificación de los contenedores de las materias primas requeridas.
- 3) Verificar que las materias primas a usar estén aprobadas por control de calidad.
- 4) Verificar la pesada de cada una de las materias primas a utilizar.
- 5) Identificar cada una de las materias primas pesadas.
- 6) Transladar cada una de las materias primas pesadas al área de manufactura.

b) Manufactura del granel:

- 1) Verificar la limpieza y el orden del cubículo y del equipo a utilizar.
- 2) Identificar el cubículo a utilizar.
- 3) En el recipiente A colocar el propilenglicol, trietanolamina, peróxido de benzolillo y agua desmineralizada. Agitar hasta dispersión y mantener agitación lenta. (FASE A).
- 4) En el recipiente B colocar agua desmineralizada y calentar a 60-65°C; con agitación continua adicionar lentamente la carboximetilcelulosa. Mantener la agitación continua por 15 minutos. (FASE B).
- 5) En el recipiente C colocar el polawax, canarcel 165, base líquida y ácido esteárico. Con agitación continua, calentar a 60-65°C hasta fusión. (FASE C).
- 6) Con agitación continua y temperatura de 60-65°C, adicionar lentamente la fase B a la fase C. (FASE D).
- 7) Agitar durante 5-10 minutos.
- 8) Con agitación continua enfriar a 30-35°C y adicionar a la fase D la fase A.
- 9) Aforar al volumen final con agua desmineralizada.
- 10) Agitar durante 10 minutos.
- 11) Pasar la emulsión por molino coloidal a velocidad lenta.

c) Acondicionamiento:

Acondicionar el producto en el material de empaque seleccionado: frascos de polietileno de alta densidad de 30 ml, con inserto gotero y tapa de polietileno de alta densidad pigmentado blanco. Cada frasco deberá contener 30 ml de emulsión.

5.4) Pruebas de ciclado

Una vez seleccionadas las formulaciones tentativas, y el correspondiente procedimiento de fabricación, se sometieron a condiciones drásticas de temperatura: 37°C-5°C, 24 horas por 24 horas.

De acuerdo a las matrices anteriores, se elaboraron 25 ml de cada formulación para realizar las pruebas de ciclado.

Las formulaciones eran observadas cada 24 horas.

CAPITULO 6

PROPUESTA DE PROTOCOLO PARA EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

CAPITULO 6

PROPUESTA DE PROTOCOLO PARA EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

Prefacio

Este protocolo se diseñó como una sugerencia para realizar el estudio de estabilidad acelerada.

6.1) Introducción

En el Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993 referente a la estabilidad de medicamentos, se dice que el objetivo de los estudios de estabilidad es asegurar que las características físicas, químicas, microbiológicas, biológicas y terapéuticas del medicamento y/o fármaco permanezcan durante un tiempo determinado. En esta NOM, se entiende por:

a) Estabilidad: La propiedad de un medicamento y/o fármaco contenido en un determinado material de empaque para mantener entre límites especificados y durante el tiempo de almacenamiento y uso las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas, biológicas y terapéuticas que tenía en el momento de ser fabricado.

b) Estudios de estabilidad: Pruebas que se efectúan para determinar la forma en que se modifican las características físicas, químicas, microbiológicas, biológicas y terapéuticas de un fármaco o de un medicamento, bajo la influencia de diversos factores ambientales como temperatura, humedad y luz, con objeto de establecer las condiciones de conservación y los periodos de reevaluación y de caducidad correspondientes.

c) Estabilidad acelerada: Estudios diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un fármaco o medicamento, por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenaje.

d) Estudios de estabilidad a largo plazo (tiempo real): Son aquéllos en los que se evalúan las características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas del fármaco o del medicamento durante el tiempo de reevaluación o de caducidad, la cual se justifica en la solicitud de registro y debe aparecer en el marbete.

En cuanto a condiciones específicas, se establece lo siguiente:

a) Estudios de estabilidad acelerada: Se deben llevar a cabo en tres lotes piloto y/o de producción en un período de tres meses para medicamentos con fármacos conocidos y seis meses para medicamentos con fármacos nuevos a $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ con 75% de humedad relativa $\pm 5\%$, y a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ analizados al inicio, 30 días, 60 días y 90 días para los primeros, y al inicio, 30 días, 60 días, 90 días y 180 días para medicamentos con fármacos nuevos. Se debe indicar el tipo y composición del envase primario.

b) Estudios de estabilidad a largo plazo: Se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o de producción en las condiciones de temperatura ($30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) y/o particulares por un período mínimo de 24 meses para confirmar la fecha de caducidad tentativa.

La NOM sugiere que en el estudio de estabilidad de una emulsión se evalúen los siguientes parámetros: contenido del fármaco, características organolépticas, viscosidad; y cuando proceda, prueba de eficacia de conservadores y/o valoración de los mismos, esterilidad y prueba de irritabilidad ocular o en piel, en análisis inicial y final. Todos los estudios deben llevarse a cabo en muestras en contacto con el tapón para determinar si el contacto entre el sistema de cierre y el producto afecta la integridad de este último.

En la Conferencia Internacional de Armonización (ICH): "Harmonisation of Stability Testing Requirements", abril 1992, se estableció que:

El diseño del programa de estabilidad para el medicamento, deberá basarse en el conocimiento de la conducta y propiedades del fármaco y en la experiencia obtenida de los estudios de estabilidad del fármaco.

En cuanto a condiciones de almacenamiento especifica que:

Otras condiciones de almacenamiento son permitidas si es justificado. Los medicamentos sensibles al calor pueden ser almacenados bajo condiciones alternativas con temperatura inferior la cual eventualmente podrá designarse como la temperatura de los estudios de estabilidad a largo plazo.

Pueden necesitarse consideraciones especiales en productos que cambien físicamente o químicamente en condiciones de almacenamiento con temperatura inferior como por ejemplo las suspensiones o emulsiones las cuales pueden sedimentarse o las cremas, aceites o preparaciones semi-sólidas las cuales pueden mostrar un incremento en la viscosidad.

El almacenamiento bajo condiciones de humedad relativa alta aplica particularmente a formas farmacéuticas sólidas en envases semi-permeables. Para productos como soluciones, suspensiones, emulsiones, etc., contenidos en envases diseñados para proveer una barrera permanente para la pérdida de agua, el almacenamiento específico bajo condiciones de humedad relativa alta no es necesario, pero debe ser aplicado el mismo intervalo de temperatura.

"Cambio significativo" en las condiciones de estabilidad acelerada es definido como:

- 1) Una pérdida del 5% en la concentración desde el valor obtenido en la valoración inicial.
- 2) Cualquier producto de degradación especificado excede su límite de especificación.

- 3) El producto excede los límites de pH.
- 4) Pérdida de las especificaciones para apariencia y propiedades físicas, por ejemplo: color, separación de fases, etc.

6.2) Parte Experimental

***Material:**

Marmita Erweka Apparatebau G.m.b.H., tipo SG3W.

2 vasos de precipitado de 1000 ml.

Balanza granataria Ohaus Triple Beam Balance.

Parrilla con agitación Thermolyne type 1000, Stir Plate.

Agitador Mag-Mix PS 65906.

Estufa Blue M, Stabil-Therm.

Refrigerador.

Cromatofolios de silicagel 60 F254 de 20x20 cm y 0.2mm de espesor.

1 cámara cromatográfica.

Lámpara de luz U.V.

Magnetos.

Termómetro de -10 a 110°C.

300 Frascos de polietileno de alta densidad de 30 ml con inserto gotero y tapa de polietileno de alta densidad pigmentado blanco.

Tolueno.

Acido acético glacial.

Diclorometano.

Peróxido de benzoílo

Propilénglicol

Trietanolamina

Canarcel 165

Polawax

Base Líquida

Acido esteárico

Carboximetilcelulosa

Agua desmineralizada

***Procedimiento:**

1) Fabricar 3 lotes a nivel piloto de 100 piezas cada uno con la formulación desarrollada, siguiendo el procedimiento descrito en el capítulo 5.

2) Acondicionar el producto en el material de empaque seleccionado: frascos de polietileno de alta densidad de 30 ml, con inserto gotero y tapa de polietileno de alta densidad pigmentado blanco. Cada frasco deberá contener 30 ml de emulsión.

3) Identificar cada frasco con los siguientes datos:

Estudio de Estabilidad Acelerada

Producto:

No. Lote:

No. Proyecto:

No. Estabilidad:

Fecha de Montaje:

Condición de estudio:

Responsable:

Vo.Bo.

4) Distribuir los frascos de cada lote como sigue:

Colocar a 5°C	30 frascos
Colocar a temperatura ambiente	30 frascos
Colocar a 30°C	30 frascos
Análisis inicial	10 frascos

5) Analizar al producto al inicio, a los 30, 60 y 90 días, realizando las siguientes determinaciones:

***Cromatografía en capa fina**, siguiendo el procedimiento descrito en el capítulo 4, punto 4.4.

Realizar la preparación de las muestras de la siguiente forma:

Aplicar las muestras en los cromatofolios de acuerdo a la siguiente tabla, (Cromatoplaca 11 a la cromatoplaca 20).

1)	Sol. de Ref. de peróxido de benzoilo
2)	Sol. de Ref. de ácido benzoico
3)	Lote 1
4)	Lote 2
5)	Lote 3

***Apariencia física**, cumple con la descripción: emulsión blanca, libre de grumos y partículas extrañas, olor característico.

***pH (Informativo)**, en un intervalo de 2.8 a 6.6.

***Viscosidad (Informativo)**, en un intervalo de 550 a 570 centipoises.

***Valoración del principio activo** (límites: 90.0-110.0%), utilizando el método de cromatografía de líquidos de alta resolución:

a) Condiciones cromatográficas:

Columna: L1 30 cm

Detector: U.V. 254 nm

Volumen de inyección: 10ul

Tiempo de corrida: 10 minutos

Velocidad de flujo: 3.0 ml/min

Fase móvil: Agua:Acetonitrilo (50:50)

b) Procedimiento:

Preparación del estándar: Pesar 28 mg de Peróxido de Benzoilo estándar de referencia, y transferirlo a un matraz volumétrico de 25 ml, disolver y llevar al volumen con acetonitrilo. Transferir una alícuota de 10 ml de la solución anterior a un matraz volumétrico de 25 ml, llevar al volumen con acetonitrilo. Filtrar a través de una membrana de 0.45 micras e inyectar.

La concentración del estándar es de 450.0 ug/ml.

Preparación de la muestra: Transferir a un matraz volumétrico de 250 ml una alícuota de emulsión equivalente a 200 mg de Peróxido de Benzoilo, adicionar 100 ml de acetonitrilo y someter a la acción del ultrasonido durante 3 minutos evitando que las muestras se calienten a más de 60°C (pueden explotar); llevar al volumen con acetonitrilo. Filtrar las muestras a través de papel filtro whatman No. 41, y transferir una alícuota del filtrado de 10 ml a un matraz volumétrico de 25 ml. Llevar al volumen con acetonitrilo y filtrar a través de una membrana de 0.45 micras. Inyectar la muestra.

CAPITULO 7

RESULTADOS

7.1) Degradación del principio activo en estado líquido

Tabla No. 5

CROMATOPLACA 1	1)	HCl-etanol-Peróxido de benzolío	2	0.3
				0.8
	2)	Acetona-peróxido de benzolío	2	0.3
				0.8
	3)	Sol. de Ref. de peróxido de benzolío	1	0.8
CROMATOPLACA 2	4)	HCl-etanol-peróxido de benzolío	2	0.3
				0.8
	5)	Acetona-peróxido de benzolío	2	0.3
				0.8
	6)	Sol. de Ref. de ácido benzoico	1	0.3
CROMATOPLACA 3	7)	Sol. de Ref. de peróxido de benzolío	1	0.8
	8)	Sol. de Ref. de ácido benzoico	1	0.3
	9)	Acetona-peróxido de benzolío	2	0.3
				0.8
CROMATOPLACA 4	10)	Sol. de Ref. de peróxido de benzolío	1	0.8
	11)	Sol. de Ref. de ácido benzoico	1	0.3
	12)	Acetona-peróxido de benzolío	4	0.1
				0.2
				0.3
				0.8
13)	HCl-etanol-peróxido de benzolío	3	0.3	
			0.6	
			0.8	
CROMATOPLACA 5	14)	Sol. de Ref. de peróxido de benzolío	1	0.8
	15)	Sol. de Ref. de ácido benzoico	1	0.3
	16)	HCl-etanol-peróxido de benzolío	3	0.3
				0.6
				0.8
	17)	Acetona-peróxido de benzolío	4	0.1
0.2				
0.3				
0.8				

Los r_f de 0.3 y de 0.8 corresponden a ácido benzoico y peróxido de benzoflona respectivamente, el resto de las manchas son productos de degradación que no fueron identificados por falta de estándares de referencia.

Se considera que el ácido benzoico es el producto de degradación principal o más representativo en las lociones que contienen peróxido de benzoflona, por lo que en este caso, es importante su identificación.

7.2) Compatibilidad del principio activo con excipientes

***Cromatoplaça 6:** Se aplicó solución de referencia de ácido benzoico (r_f de 0.2), solución de referencia de peróxido de benzoflona (r_f de 0.8), y se aplicaron las muestras anteriores en las cuales se observó una mancha por muestra con un r_f en todas las muestras de 0.8, es decir, no había ácido benzoico en las muestras.

**A los 15 días*

**Cromatoplaca 7*

condición de estudio: 40°C

Tabla No. 6

	MUESTRA	NO. DE PUNTOS OBSERVADOS	Rf	ESTÁNDAR
1)	Sol. de Ref. de peróxido de benzoino	1	0.8	
2)	Sol. de Ref. de ácido benzoico	1	0.3	
3)	Peróxido de benzoino	2	0.3 0.8	Menor al estándar Corresponde al estándar
4)	Peróxido de benzoino-glicerina	2	0.3 0.8	Menor al estándar Corresponde al estándar
5)	Peróxido de benzoino-propilén-glicol	2	0.3 0.8	Menor al estándar Corresponde al estándar
6)	Peróxido de benzoino-pola-wax	2	0.3 0.8	Menor al estándar Corresponde al estándar
7)	Peróxido de benzoino-cancercel 165	2	0.3 0.8	Menor al estándar Corresponde al estándar
8)	Peróxido de benzoino-monoestearato de glicerilo	2	0.3 0.8	Menor al estándar Corresponde al estándar
9)	Peróxido de benzoino-brij 30	1	0.3	Menor al estándar
10)	Peróxido de benzoino-agua	1	0.8	Corresponde al estándar
11)	Peróxido de benzoino-glicerina-agua	2	0.3 0.8	Menor al estándar Corresponde al estándar
12)	Peróxido de benzoino-propilén-glicol-agua	1	0.8	Corresponde al estándar
13)	Peróxido de benzoino-pola-wax-agua	1	0.8	Corresponde al estándar
14)	Peróxido de benzoino-cancercel 165-agua	1	0.8	Corresponde al estándar
15)	Peróxido de benzoino-monoestearato de glicerilo-agua	1	0.8	Corresponde al estándar
16)	Peróxido de benzoino-brij 30-agua	1	0.3	Menor al estándar

Los rf de 0.3 y 0.8 corresponden a ácido benzoico y peróxido de benzoino respectivamente.

No se observaron cambios organolépticos en las muestras

***Cromatopla 8**

condición de estudio: 30°C

Tabla No. 7

1)	Sol. de Ref. de peróxido de benzóilo	1	0.8	
2)	Sol. de Ref. de ácido benzoico	1	0.3	
3)	Peróxido de benzóilo	2	0.3	Menor al estándar
			0.8	Corresponde al estándar
4)	Peróxido de benzóilo-glicerina	2	0.3	Menor al estándar
			0.8	Corresponde al estándar
5)	Peróxido de benzóilo-propilénglicol	2	0.3	Menor al estándar
			0.8	Corresponde al estándar
6)	Peróxido de benzóilo-polarwax	2	0.3	Menor al estándar
			0.8	Corresponde al estándar
7)	Peróxido de benzóilo-cancercel 165	2	0.3	Menor al estándar
			0.8	Corresponde al estándar
8)	Peróxido de benzóilo-monoestearato de glicerilo	2	0.3	Menor al estándar
			0.8	Corresponde al estándar
9)	Peróxido de benzóilo-brij 30	2	0.3	Menor al estándar
			0.8	Corresponde al estándar
10)	Peróxido de benzóilo-agua	2	0.3	Menor al estándar
			0.8	Corresponde al estándar
11)	Peróxido de benzóilo-glicerina-agua	2	0.3	Menor al estándar
			0.8	Corresponde al estándar
12)	Peróxido de benzóilo-propilénglicol-agua	2	0.3	Menor al estándar
			0.8	Corresponde al estándar
13)	Peróxido de benzóilo-polarwax-agua	2	0.3	Menor al estándar
			0.8	Corresponde al estándar
14)	Peróxido de benzóilo-cancercel 165-agua	1	0.8	Corresponde al estándar
15)	Peróxido de benzóilo-monoestearato de glicerilo-agua	2	0.3	Menor al estándar
			0.6	Corresponde al estándar
16)	Peróxido de benzóilo-brij 30-agua	2	0.3	Menor al estándar
			0.8	Corresponde al estándar

Los rf de 0.3 y 0.8 corresponden a ácido benzoico y peróxido de benzóilo respectivamente.

No se observó ningún cambio organoléptico.

**A los 30 días*

***Cromatoplaça 9**

condición de estudio: 30°C

Tabla No. 8

	REFERENCIA	NO. DE REPLICAS	Rf	COMPARACION
1)	Sol. de Ref. de peróxido de benzóilo	1	0.8	
2)	Sol. de Ref. de ácido benzoico	1	0.3	
3)	Peróxido de benzóilo	2	0.3	Menor al estándar
			0.8	Corresponde al estándar
4)	Peróxido de benzóilo-propilénglicol.	2	0.3	Menor al estándar
			0.8	Corresponde al estándar
5)	Peróxido de benzóilo-pola-wax.	2	0.3	Menor al estándar
			0.8	Corresponde al estándar
6)	Peróxido de benzóilo- canarcel 185	2	0.3	Menor al estándar
			0.8	Corresponde al estándar
7)	Peróxido de benzóilo- mono-estearato de glicerilo	2	0.3	Menor al estándar
			0.8	Corresponde al estándar
8)	Peróxido de benzóilo-brij 30	2	0.3	Igual al estándar
			0.8	Corresponde al estándar
9)	Peróxido de benzóilo--agua	2	0.3	Menor al estándar
			0.8	Corresponde al estándar
10)	Peróxido de benzóilo-propilénglicol-agua	2	0.3	Menor al estándar
			0.8	Corresponde al estándar
11)	Peróxido de benzóilo-pola-wax-agua	2	0.3	Menor al estándar
			0.8	Corresponde al estándar
12)	Peróxido de benzóilo-canarcel 185-agua	2	0.3	Menor al estándar
			0.8	Corresponde al estándar
13)	Peróxido de benzóilo-mono-estearato de glicerilo-agua	2	0.3	Menor al estándar
			0.8	Corresponde al estándar
14)	Peróxido de benzóilo-brij 30-agua	2	0.3	Menor al estándar
			0.8	Corresponde al estándar

Los rf de 0.3 y 0.8 corresponden a ácido benzoico y peróxido de benzóilo respectivamente.

No se observó ningún cambio organoléptico.

*Cromatoplaca 10

condición de estudio: 40°C

Tabla No. 9

1)	Sol. de Ref. de peróxido de benzóilo	1	0.8	
2)	Sol. de Ref. de ácido benzoico	1	0.3	
3)	Peróxido de benzóilo	2	0.3	Menor al estándar
			0.8	Corresponde al estándar
4)	Peróxido de benzóilo-propilénglicol.	2	0.3	Menor al estándar
			0.8	Corresponde al estándar
5)	Peróxido de benzóilo-pola-wax.	2	0.3	Menor al estándar
			0.8	Corresponde al estándar
6)	Peróxido de benzóilo- canar-cel 165	2	0.3	Menor al estándar
			0.8	Corresponde al estándar
7)	Peróxido de benzóilo- mono-estearato de glicerilo	2	0.3	Menor al estándar
			0.8	Corresponde al estándar
8)	Peróxido de benzóilo-brj 30	2	0.3	Igual al estándar
			0.8	Corresponde al estándar
9)	Peróxido de benzóilo--agua	2	0.3	Menor al estándar
			0.8	Corresponde al estándar
10)	Peróxido de benzóilo-propilénglicol-agua	2	0.3	Menor al estándar
			0.8	Corresponde al estándar
11)	Peróxido de benzóilo-pola-wax-agua	2	0.3	Menor al estándar
			0.8	Corresponde al estándar
12)	Peróxido de benzóilo-canar-cel 165-agua	2	0.3	Menor al estándar
			0.8	Corresponde al estándar
13)	Peróxido de benzóilo-mono-estearato de glicerilo-agua	2	0.3	Menor al estándar
			0.8	Corresponde al estándar
14)	Peróxido de benzóilo-brj 30-agua	2	0.3	Igual al estándar
			0.8	Corresponde al estándar

Los rf de 0.3 y 0.8 corresponden a ácido benzoico y peróxido de benzóilo respectivamente.

No se observaron cambios organolépticos.

Considerando los resultados anteriores, se seleccionaron como posibles excipientes: propilén glicol, polawax, canarcel 165, brij 30 además de: ácido esteárico, base líquida, carboximetilcelulosa de los cuales no se reportan incompatibilidades con el principio activo, por lo que no fueron sometidos al estudio anterior, (capítulo 3).

7.3) Desarrollo de la formulación

La estabilidad de las emulsiones se evaluó de la siguiente forma con base en las pruebas de ciclado y se estableció la siguiente escala:

La emulsión se rompió de 5 a 9 días	1
La emulsión se rompió de 10 a 14 días	2
La emulsión se rompió de 15 a 19 días	3
La emulsión se rompió de 20 a 24 días	4
Emulsión estable	5

MATRIZ 1

Influencia de la concentración del canarcel 165 y del polawax en la formulación.

		CANARCEL 165		
		%	1.75	3.5
POLAWAX	0.75	2	4	5
	1	3	5	5
	1.25	2	5	5

De las formulaciones correspondientes a la matriz 1 se observó que la emulsión era estable en los casos en los cuales la concentración de canarcel 165 era mayor de 3.5 % y la de polawax mayor a 0.75 %, presentándose cambios en la consistencia de la fase oleosa.

MATRIZ 2

Influencia de la concentración del canarcel 165 y del polawax en la formulación utilizando diferentes agentes humectantes.

		PROPILENGLICOL 4%			GLICERINA 4%			
		CANARCEL165						
		%	1.75	3.5	4.25	1.75	3.5	4.25
POLAWAX	0.75	2		5		4		
	1		5		3		5	
	1.25	2		5		5		

En la matriz 2 además de variar la concentración de polawax y de canarcel 165, se propusieron 2 agentes suspensores, humectantes con el objeto de elegir el más adecuado. Se incluyó también: carboximetilcelulosa, base líquida, ácido esteárico y agua desmineralizada.

De las formulaciones correspondientes a la matriz 2 se realizaron las siguientes observaciones:

Las formulaciones que contenían glicerina, presentaban una alta viscosidad, y las formulaciones que contenían propilenglicol no presentaban ese problema, por lo que se decidió incluir al propilenglicol en la formulación. En las formulaciones que contenían propilenglicol se observó que a bajas concentraciones de canarcel 165 (1.75%) y polawax (0.75%) se tenía una baja viscosidad y se tenía poca consistencia; con una concentración de canarcel 165 de 4.25% y una concentración de polawax de 0.75%, aumentaba la viscosidad y aumentaba la consistencia, esto mismo ocurrió con una concentración de canarcel 165 de 3.5% y una concentración de polawax de 1.0%; A una concentración de canarcel 165 de 4.25% y de polawax de 1.25% se tenía una viscosidad muy alta.

MATRIZ 3

Influencia del canarcel 165 en concentraciones de 1% a 3.5% y del polawax en concentraciones de 0.2% a 1% en la formulación.

		CANARCEL 165				
		1	1.75	2	2.5	3.5
POLAWAX	0.2			2		
	0.5		1	2	2	4
	1	1				5

Las observaciones fueron las siguientes:

Con 1% de polawax y 1% de canarcel 165, y con 0.5% de polawax y 1.75% de canarcel 165 la consistencia de la formulación era pobre. En el resto de las formulaciones la consistencia era aceptable. Las formulaciones anteriores se realizaron con diferentes concentraciones de brij 30 (1%, 3.5%, 5%, 6%, 7%), observándose que no se alteraba la consistencia de las formulaciones. En las formulaciones que presentaban concentraciones de canarcel 165 mayores a 1.75% y concentraciones de polawax mayores de 0.2%, la fluidez era pobre.

MATRIZ 4

Influencia de la concentración del brij 30 y del polawax en la formulación.

		BRIJ 30				
		1	3.5	5	6	7
POLAWAX	0.2		1		2	
	0.5	1		2	2	2
	1		1			

En todas las formulaciones se presentaba poca consistencia y una mayor fluidez.

MATRIZ 5

Influencia de la concentración del canarcel 165 y del brij 30 en la formulación.

		CANARCEL 165				
		1	1.75	2	2.5	3.5
BRIJ 30	3		1			4
	5	2		3		4
	6		2		2	
	7			3		

Todas las formulaciones anteriores presentaban poca consistencia, y en las formulaciones que contenían concentraciones de canarcel 165 mayores a 1.75% y concentraciones de brij 30 menores a 7%, se presentaba poca fluidez.

Tomando como base a las matrices anteriores, se determinó la concentración de canarcel 165 y de polawax en la formulación. Considerando los resultados obtenidos en las pruebas de compatibilidad principio activo-excipientes, se eliminó de la formulación el brij 30 ya que en presencia de este excipiente, el peróxido de benzóilo se degrada a ácido benzoico (principalmente) en forma rápida. Debido a esto, se incluyó en la formulación trietanolamina (un agente tensoactivo fuerte) en una concentración de 0.9% con lo que se logró obtener una formulación estable, con una fluidez y consistencia adecuada.

CAPITULO 8

ANALISIS DE RESULTADOS

**ESTA TESTS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

CAPITULO 8

ANALISIS DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES

8.1) Análisis de resultados

Se observó que el peróxido de benzóilo tiene un tamaño de partícula no uniforme el cual es mayor a 1mm, por lo que se le considera grande. Sin embargo, considerando la naturaleza de la forma farmacéutica desarrollada (emulsión) se requiere que el principio activo se encuentre micronizado.

Se comprobó que el peróxido de benzóilo es más soluble en acetona, cloroformo y en éter; sin embargo, estos disolventes no pueden ser empleados en la manufactura de la emulsión.

Con respecto a las cromatoplacas 1, 2, 3, 4 y 5 de la tabla No. 3, se observó que:

a) El peróxido de benzóilo en presencia de ácido clorhídrico concentrado y de etanol, a las 24 horas presenta un producto de degradación, el cual se identificó como ácido benzoico. A los 7 días presenta dos productos de degradación de los cuales uno se identificó como ácido benzoico y el otro no pudo ser identificado por falta de estándares de referencia. A los 20 días presenta los mismos productos de degradación que a los 7 días.

b) El peróxido de benzóilo en presencia de acetona a las 24 horas presenta un producto de degradación identificado como ácido benzoico. A los 7 días presenta tres productos de degradación de los cuales uno se identificó como ácido benzoico y los otros dos no fueron identificados por falta de estándares de referencia.

A los 20 días presentó los mismos productos de degradación que a los 7 días.

El ácido benzoico es el producto de degradación más representativo en las lociones que contienen peróxido de benzofl, por lo que es importante identificarlo correctamente.

De la compatibilidad del principio activo con excipientes se observó que:

a) En la cromatoplaqa inicial (cromatoplaqa No. 6) ninguna muestra presentaba productos de degradación.

b) En la tabla No. 6 se observa que a los 15 días a 40°C en presencia de glicerina, propilénqlicol, polawax, canarcel 165, monoestearato de glicerilo y de glicerina-agua, se identificó al ácido benzoico como producto de degradación. En todos los casos anteriores la intensidad de la mancha del ácido benzoico era menor a la del estándar de referencia.

c) En la tabla No. 7 se observa que a los 15 días a 30°C en presencia de glicerina, propilénqlicol, polawax, canarcel 165, monoestearato de glicerilo, brij 30, agua, glicerina-agua, propilénqlicol-agua, polawax-agua, monoestearato de glicerilo-agua y de brij 30-agua, se identificó al ácido benzoico como producto de degradación. En todos los casos la intensidad de la mancha del ácido benzoico era menor a la del estándar de referencia.

d) En la tabla No. 8 se observa que a los 30 días a 30°C en presencia de propilénqlicol, polawax, canarcel 165, monoestearato de glicerilo, brij 30, agua, propilénqlicol-agua, polawax-agua, monoestearato de glicerilo-agua y de brij 30-agua, se identificó al ácido benzoico como producto de degradación. En todos los casos la intensidad de la mancha del ácido benzoico era menor a la del estándar de referencia excepto en el caso de brij 30 en donde la intensidad de la mancha era ligeramente superior a la del estándar de referencia.

e) En la tabla No. 9 se observa que a los 30 días a 40°C en presencia de propilénglicol, polawax, canarcel 165, monoestearato de glicerilo, brij 30, agua, propilénglicol-agua, polawax-agua, monoestearato de glicerilo-agua y de brij 30-agua, se identificó al ácido benzoico como producto de degradación. En todos los casos la intensidad de la mancha del ácido benzoico era menor a la del estándar de referencia excepto en el caso de brij 30 en donde la intensidad de la mancha era igual o mayor a la del estándar de referencia.

De lo anterior se observa que el peróxido de benzofilo debido a que es un compuesto muy inestable se degrada produciendo ácido benzoico el cual en intensidad es menor a un estándar de referencia. En presencia de brij 30, el principio activo se degrada más rápidamente que con el resto de los excipientes produciendo una mayor cantidad de ácido benzoico, ya que al comparar la intensidad de la mancha con la de un estándar de referencia resulta ser igual o mayor; por esta razón en la formulación no puede emplearse dicho excipiente.

Las observaciones referentes a las matrices experimentales para el desarrollo de la formulación fueron comentadas en el capítulo No. 7 en el punto 7.3.

8.2) Conclusiones

1) Dadas las características de peróxido de benzofilo es imposible tamizar o moler este principio activo ya que puede explotar si es calentado a temperaturas mayores a 60°C o es golpeado violentamente. Es por ello que se recomienda pasar la emulsión ya fabricada a través de un molino coloidal para incorporar homogéneamente el peróxido de benzofilo a la forma farmacéutica.

2) De acuerdo a las observaciones realizadas, la formulación más estable es la que contiene 1% de polawax y 3.5% de canarcel 165 (matriz No. 3), esto se dedujo por los estudios de ciclados que se realizaron. Estos estudios nos ayudan a predecir la estabilidad de la emulsión.

3) Se sugiere que se realice el estudio de estabilidad acelerada de la formulación de acuerdo al protocolo presentado (capítulo 6) para corroborar los resultados obtenidos.

4) Es importante controlar la temperatura y la velocidad de agitación en la fabricación de emulsiones, y, en este caso particular es fundamental el orden de adición del principio activo, ya que, si la temperatura es mayor de 60°C el peróxido de benzoino puede explotar.

5) Se comprobó que los estudios de ciclado son un elemento de gran utilidad para predecir con alta probabilidad la estabilidad del producto y por lo tanto, se puede someter a estudio de estabilidad acelerada el menor número (convenientemente uno) de formulaciones con la consecuente reducción de trabajo, tiempo y costos en el desarrollo de productos.

6) Con respecto a la metodología de trabajo, es recomendable seguir una secuencia lógica (protocolo de investigación) en el desarrollo del trabajo, comenzando con la sólida revisión bibliográfica lo cual cimienta firmemente el subsecuente trabajo experimental; esta actividad se lleva a cabo con el fin de conocer al fármaco desde todos los puntos de vista posibles: químico; físico, biológico, farmacológico, etc. tomando las precauciones necesarias en su manejo durante el desarrollo del producto, así como ahorrar tiempo en la realización de algunas pruebas que pudieran estar ya reportadas en la bibliografía.

El estudio de preformulación se realiza para tener el mayor conocimiento posible de las propiedades físicas y químicas del fármaco antes de ser formulado y lograr con ello un producto efectivo, estable y seguro.

En la etapa de formulación, se buscan los medios por los cuales un principio activo debe incorporarse en una preparación, aquí se realiza la selección de los componentes que llevará la fórmula, la cual deberá ser la más simple y con la mínima cantidad de componentes (los estrictamente necesarios) para evitar costos innecesarios o minimizar fuentes de error.

La selección del procedimiento de fabricación está en función de las posibilidades tecnológicas de la empresa, así como de las características propias de la formulación.

Las pruebas de ciclado se realizan una vez seleccionadas las fórmulas tentativas con sus correspondientes procedimientos de fabricación, sometiendo a condiciones drásticas de temperatura durante al menos 2 semanas para elegir en un tiempo corto la fórmula más estable física y químicamente.

7) Cabe enfatizar el importante papel de servicio del formulador en la industria farmacéutica, ya que éste debe ser consciente de que su trabajo repercutirá directamente sobre la salud de millones de personas.

CAPITULO 9

BIBLIOGRAFIA

CAPITULO 9

BIBLIOGRAFIA

- 1) Samuel B.Frank. "Acné Update for the Practitioner". Yorke Medical Books. U.S.A. 1979.
- 2) Fitzpatrick, Thomas B.; Eisen, Arthur. "Dermatology in General Medicine". 2nd ed, Mc Graw-Hill Co. U.S.A. 1979.
- 3) Domonkos, Anthony; Arnold, Harry. "Tratado de Dermatología". 3ª ed. Salvat Editores. Barcelona, España. 1985.
- 4) Villanueva Camacho, Rubén E. "Estudio de Acné Inflamatorio con Eritromicina y Peróxido de Benzolillo Tópicos". Tesis de postgrado en Dermatología, Leprología y Micología. 1989. U.N.A.M.
- 5) Goñi, Julio. Editor. "Marketing y Publicidad". Tomo 1: Técnicas de Organización y Promoción. F&G Editores. Madrid, España. 1994.
- 6) Reynolds, James. Editor. Martindale "The Extra Pharmacopoeia". 30ª Ed. The Pharmaceutical Press. London, U.K. 1993.
- 7) Reynolds, James. Editor. Martindale "The Extra Pharmacopoeia". 28ª Ed. The Pharmaceutical Press. London, U.K. 1982.
- 8) Budavari Susan. Editor. "The Merck Index". 11Th Ed. Merck & Co. Inc. Rahway, N.J. U.S.A. (1128): 1124, 1989.

9) Bollinger, James N., Lewis, Delma, Mendez, Victor. "Benzoyl Peroxide Stability in Pharmaceutical Gel Preparations". *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1977, 66, 718.

10) Gupta, V. Das. "Effect of Some Formulation Adjuncts on the Stability of Benzoyl Peroxide". *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1982, 71, 585.

11) Gruber, M., Klein, R., Foxx, Mary. "Infrared and Thin-Layer Chromatography Determination of Benzoyl Peroxide Degradation Products in Pharmaceuticals". *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1969, 58, 566.

12) Gaddipati, Neru., Volpe, Frank., Anthony, G. "Quantitative Determination of Benzoyl Peroxide by High-Performance Liquid Chromatography and comparison to the Iodometric Method". *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1983, 72, 1398.

13) Burton, Frederick W., Gadde, R. Rao., McKenzie, Walter L. "High-Pressure Liquid Chromatographic Assay of Benzoyl Peroxide in Dermatological Gels and Lotions". *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1979, 68, 280.

14) *Chemical Abstracts*. 1992, 117, (26050a):660.

15) *Chemical Abstracts*. 1993, 118, (233675u):959.

16) Vogel, A. I. "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry". 5th ed, Longman Scientific & Technical. U.K. 1989.

17) "Handbook of Pharmaceutical Excipients". American Pharmaceutical Association. U.S.A. 1986.

18) Remington, Joseph Price. "Remington Farmacia". Tomo 1. 17ª ed. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina. 1987.

19) Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos. Secretaría de Salud. Diario Oficial. 4 de Noviembre de 1994. pg. 61.

20) "Harmonisation of Stability Testing Requirements". The Regulatory Affairs Journal, August 1992.

21) "Stability Testing of New Drug Substances and Products". Interpharm Press, Inc., October 1993.