



60
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO *Zey*

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

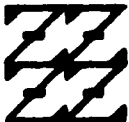
FALLA DE ORIGEN

DESARROLLO DE UNA FORMULACION
PARA UN SHAMPOO ANTICASPA.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
MARIA DEL CARMEN RODRIGUEZ MORENO

U N A M
P E S
Z A R A G O Z A



10 JUNIO 1995
DE ESTUDIOS SUPERIORES

MEXICO, D. F.

JUNIO DE 1995



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 está 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: Q.F.B. Francisca Robles López.

VOCAL: Q.F.B. Idalia L. Flores Gómez

SECRETARIO: Q.F.B. Ma. de Lourdes Cervantes.

SUPLENTE: Q.F.B. César Escamilla Flores.

SUPLENTE: Q.F.B. Martha Ugalde Hernández.

**EL TRABAJO SE REALIZÓ EN LOS LABORATORIOS
PROTEIN, S.A. DE C.V.**

**ASESOR DEL TEMA
Q.F.B. Idalia L. Flores Gómez.**

**SUSTENTANTE.
María del Carmen Rodríguez Mereno.**

AGRADECIMIENTO

A MI PADRE:

JUAN RODRÍGUEZ JARAMILLO.

A QUIEN NUNCA PODRÉ DARLE ALGO, DE LO MUCHO QUE YO RECIBÍ DE EL. DURANTE MI CARRERA PROFESIONAL; LA MEJOR HERENCIA QUE RECIBÍ, GRACIAS PADRE POR TODO EL APOYO QUE ME BRINDASTE.

A MI MADRE:

GUADALUPE MORENO FIGUEROA.

QUIEN CON SU AMOR, CARIÑO, CONSEJOS Y A SU INAGOTABLE PACIENCIA, FORJÓ EN MÍ UN DESEO DE SUPERACIÓN, GRACIAS POR SER MI AMIGA EN LOS MOMENTOS DIFÍCILES DURANTE TODA MI CARRERA PROFESIONAL, GRACIAS MADRE SIGAMOS ADELANTE.

CON AMOR Y RESPETO

MARIA DEL CARMEN

A MI ASESORA:

Q.F.B. IDALIA L. FLORES GÓMEZ

POR SU APOYO, ENSEÑANZA Y CONFIANZA BRINDADA PARA LA ELABORACIÓN DE ESTE PROYECTO.

A Q.F.B. Ma. EUGENIA FERNANDEZ P.

Por darme la oportunidad de haber realizado este proyecto y al personal que labora en el Departamento de Investigación y Desarrollo.

A Q.F.B. CESAR ESCANILLA F.

Por su apoyo y participación para la finalización de este proyecto.

A Q.F.B. RANON SOTO

Por su apoyo incondicional para la presentación final de este proyecto.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I	
1. FUNDAMENTACIÓN DEL TEMA	
1.1. Características del Cabello	5
1.2. Definición y Composición del Shampoo	18
1.3. Caracterización del Principio Activo	36
1.4. Estudios de Preformulación	43
1.5. Estudio de Compatibilidad	46
CAPITULO II	
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	50
CAPITULO III	
3. OBJETIVOS	54
CAPITULO IV	
4. HIPÓTESIS	55
CAPITULO V	
5. MATERIAL Y MÉTODO	57
5.1. Materiales	57
5.2. Equipo	57

5.3. Reactivos	58
5.4. Método.	61
CAPITULO VI	
6. RESULTADOS	70
CAPITULO VII	
7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	97
CAPÍTULO VIII	
8. CONCLUSIONES	100
9. SUGERENCIAS	101
10. BIBLIOGRAFIA	102
11. GLOSARIO	108
12. ANEXOS	

INTRODUCCIÓN

El cabello y su cuidado está históricamente asociado con la belleza y la distinción social.

Innumerables casos se podrían citar de personas de todas las épocas, que han dado un lucimiento especial a su cabello. Considerando que el cabello ha sido bien acondicionado y coloreado desde tiempos antiguos, se ha puesto relativamente poco énfasis en los productos utilizados para su limpieza.

Materiales surfactantes eran ya conocidos antes del descubrimiento de los modernos detergentes: ejemplo de ello son los jabones, aceites sulfonados, y ciertos productos naturales, como las saponinas de origen vegetal y las bentonitas.

Antiguamente en nuestro país, se utilizaba para la limpieza una mezcla jabonosa que se preparaba machacando algunas raíces y plantas en agua, era debido a las saponinas presentes en ellas, que tienen propiedades como la de disminuir la tensión superficial. Un ejemplo es el amole (amulli), es una voz indígena mexicana náhuatl, que significa "limpiador" o jabón; es la raíz de una planta sapindáceas, cuyas propiedades jabonosas la hicieron popular en el mundo entero.

El jabón es uno de los productos químicos más antiguos fabricados por el hombre, y desde luego, el primer detergente conocido por la humanidad. Inicialmente fue aplicado a la limpieza del cabello, la ropa y la higiene personal, y posteriormente a usos industriales, hasta que a mitad

del siglo XIX, la industria textil pone de manifiesto dos desventajas que lo hacen inadecuado como producto detergente industrial: que son su facilidad de hidrólisis frente a los ácidos y la formación de sales insolubles con los compuestos cálcicos y magnésicos de las "aguas duras".

El jabón tiene un grupo ácido hidrófilo, y una cadena hidrocarbonada hidrófoba de 16 a 18 átomos de carbono.

Para que una sustancia sea surfactante, es necesario que contenga en la molécula dos grupos: uno polar o hidrófilo y otro no polar o hidrófobo.

Con el desarrollo de estos surfactantes se originó una tecnología real para el cuidado y la limpieza del cabello, incluyendo el cuero cabelludo, ofreciendo productos con una multiplicidad de tipos y formas, como shampoos líquidos, preparados especiales, baños de burbujas y productos de tocador para el cabello. El surgimiento de detergentes sintéticos disponibles para los formuladores de shampoos, también ha influido en la diferenciación de las propiedades buscadas para obtener nuevos y mejores productos para el cuidado del cabello.

Químicamente una formulación para shampoo puede ser tratada con aditivos para darle propiedades específicas, tales como disminuir la irritación de los ojos, o bien darle carácter medicinal, como es el caso de los productos para evitar la seborrea o controlar la caspa.

Es por ello que en este trabajo, se planteó como objetivo primordial el desarrollo de estudios de preformulación, que permitieran

posteriormente establecer la formulación de un Shampoo anticaspa de ketoconazol.

Los citados estudios consistieron en la determinación de las características fisicoquímicas del principio activo, importantes para el estudio de formulación, asimismo, se realizaron pruebas de compatibilidad fármaco-excipientes, cuyas mezclas sometidas a condiciones extremas de temperatura, luz y oxígeno permitieron acelerar reacciones potenciales del ketoconazol o de sus interacciones con los diversos excipientes.

La evaluación de los resultados obtenidos de los estudios de preformulación permitieron seleccionar: un agente limpiador, espesante, estabilizador de pH, viscosante, fragancia, color y conservador en las proporciones más adecuadas.

CAPITULO I
FUNDAMENTACIÓN DEL TEMA

1. FUNDAMENTACIÓN DEL TEMA

1.1. CARACTERÍSTICAS DEL CABELLO

El cabello se define como una estructura epitelial, formada por la queratinización de células germinativas; consecuentemente el crecimiento del cabello se debe a la continua proliferación de células epidérmicas de la matriz. El proceso de queratinización de las células epiteliales es similar a la formación de las uñas provenientes del tejido epidérmico. La queratina es el componente principal del cabello y pertenece al grupo de las fibras proteínicas, las cuales incluyen a la fibrina, colágeno, elastina y seda, todas ellas compuestas de cadenas polipeptídicas. (43,3).

La principal unidad básica de la queratina es mostrada en la fig. 1.

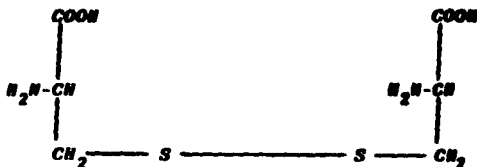


Fig. 1. Estructura de la unidad básica de la queratina (κ)

El contenido de aminoácidos en el cabello fue reportado por A. Menozzi y U. Pretelongo (3) como se muestra en la tabla I.

La condición y fuerza del cabello, dependen de los enlaces peptídicos. Cuando las células en lugar de pigmento poseen aire, aparecen las canas. El cabello se implanta en el folículo piloso, se contrae y eriza. (19, 43, 3).

El diámetro del cabello va de 60 a 80 u (micras); consiste en su mayoría de cisteína; el cuero cabelludo posee un promedio de 100 000 fibras de cabello, su ciclo de crecimiento (anagena) por 3 años, mantiene una fase de apoyo (telogena) de 3 meses, se cae y una nueva fase de crecimiento comienza (34, 43).

El cuero cabelludo secreta un aceite (sebo), el cual previene la pérdida de humedad, protege, da brillo, acondicionamiento y lustre a las fibras de cabello.

Los problemas más comunes en el cabello incluyen (3)

CASPA	40%
CABELLO GRASOSO	38%
CABELLO DELGADO, FINO, DIFÍCIL DE MANEJAR.	18%
ORZUELA	18%
PERDIDA DE CABELLO	10%
CABELLO SECO, SIN BRILLO Y SIN LUSTRE	9%

CISTINA	15.95%
ÁCIDO GLUTAMICO	12.2%
ARGININA	10.7%
LEUCINA	7.10%
PROLINA	8.5%
TIROSINA	3.1%
TREONINA	6.4%
GLICINA	4.5%
VALINA	3.6%
ISOLEUCINA	3.4%
ÁCIDO ASPARTICO	3.0%
FENILALANINA	2.7%
LISINA	2.8%
TRIPTOFANO	1.3%
METIONINA	1.3%
HISTIDINA	1.0%

TABLA No. I CONTENIDO DE AMINOÁCIDOS EN EL CABELLO (3)

Así, alrededor del 87% de la población, se considera que tiene alguna alteración o problema en el cabello.

1.1.1. ESTRUCTURA DEL CABELLO

La piel y el pelo son estructuras anátomo-funcionales del cuerpo humano con actividades complejas y específicas. (30)

El pelo es una adherencia de la piel que cubre todo el cuerpo. La piel es la base para el crecimiento del pelo. Casi en todas las partes del cuerpo crecen pelillos, muchas veces tan finos que apenas pueden ser percibidos. Cada uno de los cabellos tiene un pequeño vaso sanguíneo que lo alimenta y numerosas glándulas foliculares encargadas de

suministrar la cantidad justa de grasa. Cada cabello tiene además un nervio y un pequeño músculo, que en caso de frío o de susto hace que este se erice .

El pelo o hebra pilosa, es una estructura de células queratinizadas, de materia proteica y minerales, principalmente; que se ensancha en su base y se adelgaza hasta la punta. Tiene la forma similar al tallo de las plantas y se le distinguen tres partes principales que son: la capa externa llamada cutícula en forma de escamas superpuestas. (30)

El córtex o capa media, donde se acumula el pigmento que le da el color al pelo; y la parte central o médula, que es el conducto por el que constantemente recibe la hebra, los nutrientes que la mantienen sana y vigorosa, a partir de la papila dérmica; esto se encuentra esquematizado en la fig. 2.

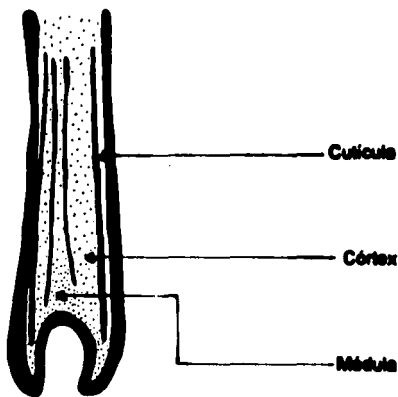


Figura (2). Esquema del Corte Transversal de un pelo

Las glándulas sebáceas de los folículos capilares son de esencial importancia para la estructuración y alimentación del pelo. Dichas glándulas están en todas las partes en que se forman cabellos, y permiten mediante el engrosamiento, que el pelo que crece se desarrolle sano. La producción esencial del folículo piloso, son las proteínas, ya que los cabellos están constituidos completamente por éstas sustancias.

Cuando el folículo genera células de compleja estructura agrega una pizca de una sustancia colorante que se dispone en pequeños gránulos. El color del pelo depende de la forma, número y distribución de estos gránulos, lo mismo que el tipo de pigmento; castaño-negro ó amarillo-rojizo.

Esta estructura se ve afectada en diversas formas e intensidades, debido a los procesos químicos de embellecimiento tales como: ondulados permanentes, tintes, y decoloraciones; así como por los shampoos, jabones alcalinos o por las deficiencias nutricionales.

El debilitamiento se conoce con el nombre de tricorrexis o fragilidad capilar. (43,3)

1.1.2. CRECIMIENTO DEL CABELLO

Para que un folículo se forme en pelo, las células de la matriz germinativa tienen que proliferar. Esto desplaza las células de las capas superiores hacia la vaina externa. A medida que las células son impulsadas hacia afuera se alejan cada vez más de la papila, que es su

fuerza nutritiva, y por lo tanto se transforma en queratina. Este desplazamiento de células da origen al crecimiento del cabello. (44).

La queratina de que está formado el cabello se encuentra también en los cuernos de la vaca, en las plumas del pato y en las pezuñas de la cabra. (44)

La capacidad de producción de los diversos folículos varía según las diferentes regiones del cuerpo.

Algunos de los folículos como los de las cejas y párpados permanecen inactivos casi siempre. El folículo capilar del cuero cabelludo es de los más activos, se produce a razón de un centímetro de pelo al mes. Los que hacen crecer las patillas, la barba y el bigote son los más activos. Del folículo depende que el pelo sea lacio, ondulado o rizado.

En corte transversal se puede presentar uno de estos tres tipos básicos: pelo circular, oval o aplanado. El pelo de sección circular corresponde al cabello lacio; el oval de cabello ondulado; el aplanado da el cabello ensortijado.

Actualmente existen estudios del cabello, en investigación donde por medio del microscopio electrónico y radiografías se pueden determinar ciertas enfermedades hereditarias.

La salud del cabello depende por completo del estado general del organismo. El cabello puede revelar en un momento determinado este estado, ya que se pueden depositar cantidades pequeñísimas de lo que se ingiere, en particular los metales. Si hay plomo por contaminación

ambiental se puede detectar en el cabello. Anteriormente se podía comprobar un contenido mayor de plomo, ya que ese metal procedía de las cañerías y de las vajillas de barro. (43)

Si se ingiere arsénico, los cabellos de la víctima, analizados químicamente lo revelarán con una aproximación de veintiocho horas de haber sido administrado el tóxico.

1.1.3. ANOMALÍAS DEL CABELLO

Las anomalías de la secreción interna, las enfermedades del metabolismo pueden provocar, a partir de la papila dérmica, la caída del pelo. Las enfermedades del cabello que conducen a la pérdida (alopecia), pueden ser causadas por infecciones bacterianas, también por enfermedades infecciosas (tuberculosis, fiebre escarlatina), o después de la aplicación de medicamentos muy fuertes. La mayor parte de los casos, superada la enfermedad, el cabello vuelve a crecer por sí mismo. (43)

1.1.3.1. Caspa (*Pitiriasis capitis*)

Es uno de los problemas que con más frecuencia se presenta tanto en hombres como en mujeres.

Se conocen diversas causas de este estado, una de las principales es por la estimulación androgénica producida en la pubertad, ocasionando un aumento de tamaño de las glándulas sebáceas; dicho aumento es lo que se conoce como seborrea, la cual no permanece como

tal durante largo tiempo, sino que suele verse acompañada por descamación, lo que se conoce como caspa.

Otro nombre con el que se le conoce a la caspa es el pitiriasis (del griego pityron, salvado) y es el nombre de varias afecciones cutáneas características. Se conocen dos tipos de caspa: (43)

a) Caspa Seca

Se caracteriza por presentar escamas sueltas pulverulentas, que se desprenden con facilidad al rascarse ó menear el cabello, y caen sobre los hombros.

b) Caspa Oleosa

Esta anomalía provoca que los cabellos se vuelvan untuosos y que desprenda mal olor; las escamas aparecen adheridas al cabello, con apariencia húmeda.

Se ha visto que la caspa puede persistir durante meses y hasta más de un año, si es así, el padecimiento puede complicarse y caer en una dermatitis seborrética. Esta dermatitis viene siendo una forma severa de la caspa, que aparece generalmente con eritema y escamas amarillentas.

Aunque no se ha conducido a una investigación formal de cuánto varía la caspa a través de la duración de la vida de una persona,

En infantes comúnmente hay un episodio en donde hay descamación de la piel que cubre el cráneo. Gran cantidad de laminillas se desprenden de la piel en un período de semanas, a esta etapa se le ha

dado en llamar "gorra de la niñez", y se le ha estudiado como caspa. Sin embargo, no hay razón para llamarle caspa o relacionarla con ella.

La conclusión a que se ha llegado es que se presenta una etapa de exfoliación de la gruesa capa que protege al feto en su vida intrauterina, suspendido en el agua. Esta descamación o gorra de la niñez desaparece sin tratamiento activo. La caspa es definitivamente rara en los niños.

En ellos existe una descamación excesiva en la prepubertad, esta es la dermatitis atópica comprende los pliegues naturales de la piel y puede generalizarse y hacerse escamosa, la dermatitis atópica en la lactancia puede simular intimamente la dermatitis seborreica..

La dermatitis seborreica puede presentarse en niños, aunque afortunadamente es poco común. La caspa aparece con la pubertad y puede ser otro de los eventos cutáneos que marcan la maduración sexual.

La pubertad pone de manifiesto las glándulas sebáceas, apareciendo vello en axilas y pubis, y olor en las axilas dependiendo de la pigmentación y del grosor de la piel. Todos estos cambios reflejan incremento en la actividad cutánea. Dentro de estos cambios se puede incluir como una función fisiológica, la descamación del cuero cabelludo. La producción y caída de las células es acelerada. Empezando lentamente en la pubertad, la caspa se incrementa gradualmente a través de pocos años, probablemente entre los diez y los veinte años. (20)

Es una opinión común que el acné y la caspa severa, son de contagio, pero no es un estudio comparativo que pueda ser validado desde este punto de vista. Lo que sí se puede afirmar, es que el acné y la caspa, ambos son completamente comunes en la época de la adolescencia. Se ha observado que la caspa tiene distintos niveles en los adultos jóvenes y que gradualmente declinan estos niveles a medida que entran en la madurez, de éste modo, se observa que a mayor edad, desaparece la caspa.

1.1.4. HISTOPATOLOGÍA DE LA CASPA

El estudio cuidadoso por etapas de la caspa, revela una secuencia de eventos.

Los primeros cambios aparecen en la dermis, con dilatación de capilares y migración de neutrófilos y células mononucleares dentro de la dermis. (34, 18)

Las vénulas que drenan estos pequeños focos de inflamación, presentan un incremento perivascular infiltrado alrededor de las células.

De la inflamación que producen los capilares se obliga a migrar a las células dentro de la epidermis, induciendo a un edema intercelular. Los espacios entre las células crecen, denominándose esponjosis. (29)

Algunas veces las células vienen completamente desprendidas y sufren necrosis, formando una pequeña microvesícula.

El extracto o capa granular desaparece rápidamente en la zona afectada y es reemplazado por células paraqueratóticas, inicialmente esas son introducidas por leucocitos polimorfonucleares.

Inmediatamente después la inflamación disminuye y las células inflamatorias se pierden dentro de la epidermis. En esta capa los segmentos paraqueratóticos forman una delgada capa alrededor de la superficie cutánea, regenerándola antes de desaparecer.

Este brote de actividad inflamatoria no es peculiar en la caspa. Fue explicada por Civatte (20) en sus clásicos estudios de psoriasis. Los denomina "capilares abiertos". Describe que de los capilares abiertos se deposita una carga de sebo, la cual deja células inflamadas dentro de la epidermis, creando microvesículas llenas de neutrófilos (abcesos de Munro). Los capilares abiertos también son encontrados en la dermatitis seborreica, segmentos de paraqueratosis son típicos en ambas dermatosis, pero son solamente un aspecto de una compleja anomalía.
(34,16)

El tamaño de una hojuela o escama depende del número de capas involucradas. Un capilar abierto produce una escama pequeña, tres capilares adyacentes producen una hojuela mayor. Esto es raro porque más de tres capas contiguas son afectadas.

La distribución de esos microfocos inflamatorios está al azar. En presencia de caspa, se produce comezón, a pesar de que no aparece inflamación en la inspección clínica. Se considera la comezón provocada

por los capilares abiertos, los cusles son fácil y finamente activados por fibras sensoriales nerviosas. (34, 16)

1.1.5. TRASTORNOS DEL CUERO CABELLUDO

a) *Dermatitis seborreica.*

La dermatitis seborreica es un trastorno común, crónico, suele ser una erupción eritomatosa, papuloescamosa de etiología desconocida.

La forma más corriente y benigna de la caspa se denomina descamación furfurácea o pitiriasis, popularmente conocido como "caspa".(31)

Consiste en una descamación levemente inflamatoria, adherente, grasosa del cuero cabelludo, producida por la superficie de la piel, o epitelio e indica un trastorno de su estado normal.

Entre sus síntomas, el único molesto es un picor del cuero cabelludo, acompañado de una leve sensación de calor.

La dermatitis seborreica es una enfermedad cutánea de notables variaciones, las áreas que intervienen en ella son sensibles y fácilmente irritables. Todos los irritantes externos, por ejemplo el calor y la sudoración excesivas, prolongarán la enfermedad.

Puede presentarse con intensidad variable en 50 de cada 100 adultos, por lo menos; y en ocasiones presenta involución espontánea.

(31)

Es una dermatitis eritematosa, elevada y exfoliativa que se extiende formando placas. Después de la pubertad, la enfermedad difiere en cierto modo, en lo que se refiere a los sitios de predilección. Se presenta en cuero cabelludo, cejas, regiones de la espalda y abdomen con vello, región retroauricular y regiones external, axilar e inguinal. Con frecuencia originan prurito y puede haber excoriación secundaria. (La dermatitis seborreica puede cambiar rápidamente de trastornos relativamente inactivo hasta un estado gravemente inflamatorio como resultado de una inflamación microbiana secundaria). (31)

Al extenderse en casos agudos, las lesiones eritematosas pueden afectar la mayor parte de la superficie de la piel.

No se ha dilucidado la relación que guardan las glándulas sebáceas con este estado patológico.

b) Psoriasis

La psoriasis puede parecerse a la dermatitis seborreica, es una erupción eritematosa a menudo en pápulas o placas, que suele acompañarse de escamas blancas plateadas del cuero cabelludo.

Sin embargo en la psoriasis, la escama es más gruesa y las lesiones más circunscritas. Las rodillas y los codos participan de la enfermedad. (43)

c) *Pitiriasis rosada*

Característicamente la pitiriasis rosada comienza con una placa grande seguida en unos cuantos días de lesiones ovales uniformes. (4)

d) *Dermatitis atópica*

La dermatitis atópica comprende los pliegues naturales de la piel y puede generalizarse y hacerse escamosa;

La dermatitis atópica en la lactancia puede simular íntimamente la dermatitis seborreica.

1.2. DEFINICIÓN Y COMPOSICIÓN DEL SHAMPOO

El jabón es el precursor del Shampoo, y éste detergente conocido como agente limpiador para la higiene personal, actúa disolviendo la grasa y el polvo que se encuentra en la superficie de la piel. Los jabones son generalmente definidos como las sales de los ácidos grasos, se obtienen saponificando las grasas animales o vegetales y los aceites, por ejemplo un alcali del Hidróxido de Sodio ó Hidróxido de Potasio y agua.

Posteriormente se utilizaron alcanolaminas y hubo una distribución en masa de jabón de tocador. El jabón de tocador provenía de Europa. De su lugar de origen en Savona, Italia y el de Castilla en España.

Posteriormente se hacían mezclas de jabones, balanceando los aceites para obtener las proporciones deseadas de ácidos grasos. Esto era con el fin de obtener un producto, de mayor detergencia y poder espumante. (11)

En general, aquellos aceites que contienen principalmente los ácidos grasos de cadena corta (como aceite de coco), producen jabones con una mejor formación de espuma y trabajan bien a temperaturas bajas.

Los jabones a partir de ácidos grasos con cadenas un poco más largas son excelentes limpiadores, particularmente en agua caliente. Y aquellos a partir de ácidos grasos de cadena larga son muy efectivos a 70°C o más.

Los jabones basados en aceite de coco o una combinación de aceites, fueron muy populares en un tiempo. Sin embargo no desempeñan un buen trabajo con agua dura. No tienen poder espumante y tienden a depositar una película opaca de sales insolubles sobre el cabello. Por este motivo aparecen los primeros "jabones sintéticos", a partir de aceites vegetales y ácido sulfúrico llamados aceites para rojo turco. (26) Al finalizar la segunda guerra mundial, hubo una escasez de grasas y aceites, esta crisis de materias primas dió como resultado el buscar nuevas sustancias, surgiendo un importante desarrollo con la obtención de materias primas sintéticas derivadas del petróleo.

Entre 1930 y 1940, los shampoos a base de jabón fueron reemplazados por productos que contenían detergentes sintéticos, esto quiere decir que el Shampoo tiene su aparición después de 1945, ya como un producto especializado para la higiene del cuero cabelludo.

1.2.1. DEFINICIÓN DE SHAMPOO PARA EL CABELLO

Diversos autores han definido a los shampoos basándose en sus características físicas y funcionales. Una de ellas es la siguiente:

"Un Shampoo es una preparación de un tensoactivo, que se presenta en una forma adecuada; líquido, semisólido, sólido, el cual cuando se emplea bajo las condiciones especificadas puede remover grasa, suciedad y desechos de la piel, presentes en la superficie del cabello y del cuero cabelludo, sin tener efectos adversos o afectar a la salud por su aplicación". Enfatiza que "provee al cabello apariencia de limpieza, brillo, suavidad y lo deja dócil" (34, 43)

1.2.2. FUNCIONES DE UN SHAMPOO

Entre las principales funciones de un Shampoo se pueden considerar las siguientes (41):

- i) Eliminar las grasas excesivas del pelo y del cuero cabelludo, así como los residuos de lociones fijadoras del peinado.
- ii) Proporcionar una cantidad de espuma suficiente para satisfacer los requerimientos psicológicos del consumidor. (41)

iii) Dejar una fragancia placentera sobre el cabello durante su uso y que perdure después del mismo, así como eliminarse por enjuague con agua fría o caliente.

iv) Tener el efecto terapéutico esperado, si presenta éste algún aditivo especial.

1.2.3. CLASIFICACIÓN DE SHAMPOOS

Los shampoos existen en una gran variedad de formas físicas: cualquier método de clasificación puede imponerse desde un punto de vista arbitrario, pudiéndose ordenar de la siguiente manera de acuerdo a su forma (34,43)

1.2.3.1. Shampoos Especiales

El Shampoo es un producto que está en íntimo contacto con el cuero cabelludo, se le pueden adicionar otras sustancias a su composición con el fin de conferirle una propiedad especial. El Shampoo sirve como vehículo para que éstas sustancias actúen. Esta técnica ha progresado considerablemente desarrollando una tecnología moderna, a esta categoría pertenece el Shampoo anticaspa. El secreto de los anticaspa, se encuentra en su formulación; de ésta depende con qué eficiencia controle o elimine la caspa.

No hay duda de que el Shampoo es una forma adecuada de combatir la caspa, la única desventaja es el tiempo de contacto del shampoo en el cuero cabelludo. Los anticaspa tradicionales han incluido

azufre, hexaclorofeno, resorcinol y alquitrán. Los productos más recientes incluyen agentes anticasca como disulfuro de selenio y piritiona de zinc.

A través de los años ha evolucionado la investigación de los productos para el cuidado del cabello, como los anticasca, aunque esta evolución no sea perceptible para el consumidor común y corriente.(31)

El shampoo anticasca conteniendo piritiona de zinc, fué lanzado por Procter y Gamble en 1963, con la marca Head and Shoulders dominó eventualmente el mercado de estos productos.

Su uso ha sido muy exitoso tanto en E.U.A. como en el extranjero. En 1973, Selsun azul conteniendo sulfuro de selenio entró en el mercado de los shampoo anticasca.

En los últimos diez años, los shampoo anticasca han ganado mucha popularidad, en un principio aumentó su curva de crecimiento, para después disminuir, alcanzando una constante.

La mayoría de los productos anticasca actualmente disponibles en el mundo, contienen piritiona de zinc, o sulfuro de selenio.

Algunas veces se argumenta que la razón por la que el crecimiento de los shampoos anticasca ha sido lento, se debe al cambio de hábitos de lavado que existen, de lavar varias veces a la semana el cabello.

Estas preparaciones anticasca tienen mucha promoción en el mundo como producto terapéutico con limitantes por el área cosmética.

Las primeras marcas han perdido esta imagen medicinal en años recientes, como productos que han sido reformulados: algunos productos pueden ser reemplazados por una línea de shampoo incluyendo varios anticaspa, todos conteniendo el mismo ingrediente activo, pero con diferentes formulaciones ajustadas a varias condiciones del cabello, regular, grasoso, y seco.

Otras marcas incluyen actualmente un complemento: el acondicionador del shampoo anticaspa, con tal que el consumidor lo combine con facilidad y retenga por más tiempo el brillo, mientras el control de la caspa es eficaz con los productos tradicionales.

En varias ciudades las preparaciones anticaspa, se utilizan como tónicos capilares para fortalecer y dar cuerpo al cabello, y después se aplica la crema enjuague o acondicionador, para hacerlo suave, sedoso y manejable.

Los dos más populares agentes son la piritiona de zinc, y el sulfuro de selenio, los cuales son materiales insolubles, creando un reto a las formulaciones porque ellos necesitan ser formulados en dispersiones de alta viscosidad, en la base detergente.

Sin embargo la segunda generación de agentes anticaspa son solubles y mucho más fácilmente incorporables en shampoo y otras formulaciones para el cuidado del cabello.

Esta nueva categoría de agentes solubles efectivos, ha sido creada por el sulfato de magnesio aducto dióxido de 2,2, ditiobipiridina II, nombre adoptado por el sulfato de piritiona de magnesio.

Actualmente están en estudio otros agentes y entre ellos destaca el ketoconazol cuyas propiedades antimicóticas, se recomienda para eliminar la dermatitis seborreica y la pitiriasis capitis (caspa). (36)

1.2.3.2. *Shampoos Líquidos*

Los shampoos líquidos transparentes, ocupan el primer lugar, se elaboraron a partir de jabón y fueron los productos que iniciaron el desarrollo del Shampoo. Cook, (3) afirma que "los jabones líquidos, adquirieron una gran aceptación por su fácil aplicación, su rápida formación de espuma y su fácil enjuague".

El Shampoo a base de jabón líquido, se obtiene de jabones con sales de potasio debido a su mayor solubilidad. Sin embargo en presencia de agua dura no producen espuma y depositan una capa insoluble sobre el cabello. Hoy en día, los mejores shampoos líquidos se basan en detergentes sintéticos, que están perfeccionando su tecnología, permitiendo una mayor amplitud en la elección de las propiedades químicas y físicas del producto. (14)

1.2.3.3. Shampoos Líquidos Concentrados

Se preparan para venta a los fabricantes, quienes simplemente diluyen el concentrado con agua antes de envasarlo. La ventaja de esto es que se resuelve el problema de almacenar grandes cantidades de líquidos. La viscosidad, junto con el perfume y el color, son factores importantes que contribuyen a mejorar el aspecto final del producto. La viscosidad puede controlarse por adición de una solución de electrólitos. Se adiciona pequeñas cantidades de esta solución al Shampoo, agitando bien antes de cada adición hasta obtener una mezcla uniforme (14)

1.2.3.4. Shampoos Líquidos en Crema o Loción

Este tipo de shampoos son preparaciones fluidas, a partir de los sulfatos de alcoholes grasos en forma de pasta o de detergentes líquidos claros, mezclándose con un estabilizador adecuado o un agente opacante.

Los materiales concentrados pueden obtenerse de los fabricantes, y estos materiales solamente requieren de una dilución y de la adición de color y perfume; su apariencia es agradable atractiva y su textura sugiere que tienen una acción limpiadora suave.

En común con otros detergentes de este tipo, la viscosidad del producto final se ve afectada por la concentración de sales y del perfume.

(14, 15)

1.2.3.5. Shampoos en Pasta o en Gel

Ambas presentaciones tienen una consistencia densa que permite su empaque en tarro o en tubos, se dispersan fácilmente sobre el cabello, generalmente tienen altos niveles de detergencia y otros ingredientes activos (como por ejemplo los shampoos medicados), que no se encuentran en un Shampoo común. Este tipo de shampoos contienen alquil sulfato de sodio que se forma a partir de una reducción del alcohol, la cual da un producto de consistencia firme con mayor tendencia a apertarse. Puede incluir un alicanolamida, como estabilizador de la espuma sin que la consistencia final de la pasta se vea afectada. (14,15)

La necesidad de calentar el alquil sulfato de sodio durante la elaboración del Shampoo, así como la incorporación de ceras y otros modificadores hacen que el proceso, sea laborioso, por lo que se prefiere obtener productos con diversas propiedades que se adapten a los detergentes proporcionados por los fabricantes.

1.2.4. MECANISMO DE LA ACCIÓN LIMPIADORA DE UN SHAMPOO

La acción de detergencia en un Shampoo, implica varios fenómenos fisicoquímicos complejos; muchos de ellos no están claramente definidos, aunque parece ser evidente que el mecanismo de los tensoactivos para eliminar la suciedad involucra a los siguientes pasos:

- 1. Disminución de la tensión superficial; este fenómeno está asociado con la capacidad de la solución detergente, para humectar a las partículas de mugre y a la fibra queratinizada del cabello.**

2. **Disminución de la tensión interfacial:** este fenómeno permite que las partículas de mugre o aceite sean desplazados por la solución detergente.

Las partículas de mugre se dispersan de tal manera que se eliminan mediante el lavado y enjuagado. La solubilización de la porción aceitosa de la mugre, se acompaña por la orientación de la porción hidrofóbica (no polar) de la molécula detergente; sus cabezas no polares por si mismas entran a la micela formada por la suciedad, mientras que la porción hidrofílica (polar) de la molécula detergente se orienta hacia las moléculas de agua.

La dispersión se logra por la formación de una monocapa estable entre la interfase sólido-líquido; en presencia de iones libres que vienen cargadas eléctricamente repeliéndose unas con otras, produciéndose repulsión (41,10).

1.2.5. FORMULACIÓN GENERAL DE UN SHAMPOO

La estructura básica de un buen Shampoo podría incluir alguno o todos los elementos que se mencionan a continuación (34, 43).

- a) **Agente limpiador (detergente, tensoactivo generalmente aniónico).**
- b) **Agente espumante (activador y estabilizador de la espuma).**
- c) **Agente secuestrante (para calcio, magnesio y fierro).**
- d) **Agentes especiales (antimicrobianos, anticaspa).**
- e) **Conservadores. (antimicrobiano)**

- f) **Espesantes.** (Estabilizar viscosidad)
- g) **Agentes opacantes** (para lociones y shampoos de tipo aperlados).
- h) **Agentes estabilizadores de pH** (ácidos, alcalis y soluciones amortiguadoras).
- i) **Agentes reductores** (Proteger al producto).
- j) **Fragancias.**(Elección de Aroma)
- k) **Color.** (De acuerdo al formulador o producto).
- l) **Agua en cantidad adecuada para ajustar el contenido de sólidos.**

e) AGENTE LIMPIADOR

El más amplio consumo de tensoactivos dentro de la industria de los cosméticos se encuentra en la fabricación de shampoos. Los mejores tensoactivos empleados en las formulaciones de shampoos deben tener las siguientes propiedades: ser fácilmente solubles aún en aguas duras y no formar precipitados; tener buen efecto detergente en todas las clases de aguas, sin ser demasiado desengrasante, esto es que su efecto emulsionante debe ser fuerte y su efecto humectante menos pronunciado, al adsorberse en el cabello debe hacerlo flexible y no quebradizo, no debe tener efecto irritante en el cuero cabelludo ni en la conjuntiva de los ojos, debe ser efectivo en soluciones neutras, débilmente alcalinas o ácidas desarrollar rápidamente en cualquier agua una espuma abundante y estable, y este efecto debe mantenerse en presencia de pequeñas cantidades de grasa y mugre. No debe tener olor desagradable, y una propiedad muy importante en la actualidad es que debe ser biodegradable.

Como ninguno de los tensoactivos reúne ampliamente estas propiedades dentro de la formulación de un Shampoo deben incluirse otros agentes que contrarresten o mejoren algunas de las características no satisfactorias.

Existen diferentes tipos de lauril sulfatos, los cuales se caracterizan por su buen olor y estabilidad de su color, estos son vendidos como sales de sodio, amonio y magnesio: el contenido de alcoholes libres no sulfatados es bien controlado, así como la cantidad de sales inorgánicas, ya que son de gran importancia en las propiedades espumantes e influencia en la viscosidad, solubilidad y compatibilidad con otros ingredientes, respectivamente. Otro aspecto importante de control de los detergentes es el contenido de metales pesados ya que influyen en la estabilidad del color.

Posiblemente lo más importante es la especificación y control de la distribución de cadena; se ha establecido que la irritación cutánea va acompañada por un alto contenido de homólogo de C (8) y C (10) y una proporción muy alta de C(16) y C(18), disminuye la solubilidad y poder espumante de la mezcla, por lo que su presencia se considera indeseable. Otros tipos de detergentes empleados en las formulaciones de shampoos son; sales de alquiloemidas del ácido dodecil bencen sulfónico, acilmetil-lauridos grasos, sulfatos grasos de acilmonoglicéridos, alquilsulfocetatos, dialquilsulfosuccinatos, etc.

b) AGENTE ESPUMANTE

Son las sustancias que se incorporan en la formulación para aumentar la calidad, volumen y estabilidad de la espuma. Entre los principales agentes espumantes se encuentran los ácidos grasos de alcanolamidas tales como lauril dietanolamida, lauril monoetanolamida, alcoholes grasos en bajas concentraciones y otros. El dodecibencensulfonato es considerado como un buen agente espumante cuando se usa solo, pero la adición de monoetanolamida láurica aumenta el volumen inicial de espuma y proporciona mayor estabilidad de la misma.

c) AGENTE SECUESTRANTE

La adición de agentes secuestrantes como el ácido cítrico, dultapón, y diferentes sales de EDTA, previene la formación de jabones insolubles de calcio y magnesio; cuando el Shampoo se encuentra en presencia de agua dura, y se deposita una película sobre el cabello, la concentración usual es de 1%.

d) AGENTES ESPECIALES.

Existen en el mercado varios shampoos anticaspa, la mayoría de éstos contienen sustancias de naturaleza antimicrobiana en pequeñas cantidades, las cuales, en contacto con el cuero cabelludo durante un tiempo corto, se adsorben para efectuar su actividad. Los ingredientes activos anticaspa incluyen azufre, ácido salicílico, resorcinol, alquitrán de hulla, sulfuro de selenio, piritione de zinc, algunos compuestos cuaternarios de amonio, etc.. Se ha publicado información con respecto a

la efectividad de estos compuestos sin embargo las autoridades de esta área reconocen como efectivos a los productos de sulfuro de selenio y piritiona de zinc.

e) CONSERVADORES

Con el fin de proteger al Shampoo de la contaminación bacteriana, es conveniente seleccionar un conservador adecuado entre los cuales se puede incluir: formaldehído, etanol, metil, propil y butil hidroxibenzoatos.

Además detergentes sulfetados por sí mismos tienen actividad antibacteriana. La elección del mejor conservador en una formulación en particular puede ser determinada probando el efecto del conservador dentro de la misma, contra todos los posibles problemas causados por microorganismos, una continua revisión y sanitización del equipo de manufactura también debe ser parte del programa de conservación del producto.

f) ESPESANTES

Algunas de las sustancias para controlar la viscosidad de un Shampoo son: sales inorgánicas como cloruro de sodio y cloruro de potasio, alginatos, polivinil, alcohol, polivinilpirrolidone, sulfato de sodio, de amonio fosfato diádico, fosfato de amonio. Existen algunas desventajas ya que el empleo de altas concentraciones de electrólitos especialmente las sales de sodio podrían dar un producto con alto grado de turbidez, la viscosidad producida por los electrólitos es sensible a la temperatura;

aunado a esto se ha comprobado que altas concentraciones pueden causar efectos irritantes.

g) AGENTE OPACANTE

La incorporación de un agente clarificante es tan necesaria como de los agentes opacantes, dado que los shampoos claros son la forma más popular en el mercado; la incorporación de un agente clarificante ayuda a mantener el producto claro, en un amplio intervalo de temperatura.

Los agentes mejor conocidos incluyen alcohol estearílico y Cetílico, glicérido y propilenglicol, estearatos y palmitatos, controlando la concentración con cuidado para evitar la formación de una gelatina. También se emplean estearato de zinc, calcio y magnesio; finalmente las amidas y etanolamidas de ácidos grasos además de proporcionar espuma y propiedades acondicionadoras puede contribuir como agente opacante.

h) AGENTES ESTABILIZADORES DE pH

Algunas veces es necesario adicionar agentes estabilizadores para proteger el producto, tales como: antioxidantes, antisolares, agentes para suspender y reguladores de pH.

i) AGENTES REDUCTORES

Los agentes reductores protegen el producto de la decoloración o cambio de olor debido a la oxidación, antisolares como la benzofenona o

derivados de benzotriazol tienen la propiedad de absorber los rayos UV solares reduciendo el daño de los productos expuestos a la luz solar; los agentes suspensores como el veegum y otras bentonitas estabilizan el producto cuando estos contienen sólidos suspendidos en un líquido. protegen al Shampoo de un cambio de color, olor o grado de irritación debida a cambios de pH.

j) FRAGANCIA

No hay duda que la fragancia del Shampoo es extremadamente importante; claro está que algunos estudios han indicado que es la cualidad más importante en el momento de obtenerlo. La composición de las fragancias es una actividad muy compleja y fascinante. La fragancia en lo que concierne a los shampoos, puede ser evaluada en cuatro formas:

- 1. La fragancia que se huele en el recipiente.*
- 2. La fragancia como la encuentra el usuario durante su uso práctico*
- 3. La fragancia residual dejada en el cabello después de enjuagarse, secarse y peinarse. (43)*
- 4. La estabilidad de la fragancia en el producto durante el almacenaje.*

Es importante analizar la fragancia del Shampoo extensamente en todas las anteriores situaciones, si es posible, para asegurar la aceptación. Además muchos aceites esenciales, siendo productos naturales, pueden diferir de época y de año en año. Es importante controlar la calidad de la fragancia una vez que un perfume deseado es desarrollado. (19,30)

k) COLOR

La selección de color del Shampoo se ha desarrollado por el incrementado uso de luz, brillo y figuras.

La disponibilidad de bases surfactantes, la introducción de sistemas estabilizadores del color y comercializando las técnicas que han hecho al producto y el envase mutuamente soportable. Cualquier coloreado de los shampoos debe ser hecho con colores certificados. Aunque eso es de algún modo restringido, existe un grado de colores, aún disponible. (19)

1.2.6. EVALUACIÓN DE SHAMPOOS

Con base en el gran desarrollo de los shampoos dentro del mercado, cada día el fabricante se ve obligado a garantizar la calidad de los mismos. Por este motivo, en la actualidad es necesario evaluar las propiedades cosméticas de los shampoos y los atributos estéticos que ellos proporcionen al cabello.

Con la finalidad de mejorar las características del Shampoo y beneficiar al consumidor, se efectue el control de calidad en los shampoos basados en detergentes sintéticos. Los productos empleados actualmente para el lavado del cabello tienen una escala muy amplia de características, las cuales pueden ser difíciles de validar por métodos físicos.

Por este motivo, muchas veces es necesario complementarlas con pruebas que no tienen un fundamento bien definido, sino que se basan en

observaciones y/o sensaciones denominadas pruebas de salón (por ejemplo: sensación al tacto, aspecto visual y otros). La desventaja de las mismas es que los sujetos de prueba en su mayoría son mujeres, de manera que la información obtenida no se puede considerar representativa como estándar para otros grupos (bebés, niños y hombres).

Es difícil evaluar a los Shampoos ya que no pueden colocarse en ningún orden de importancia sobre la formación de espuma, limpieza, lustre, suavidad y docilidad. (35)

Es posible medir un número de propiedades y las propiedades más importantes están enlistadas y discutidas aquí. Debería enfatizarse que los excelentes resultados en estas propiedades no aseguran por sí mismas la popularidad de un Shampoo. La pregunta de la popularidad del producto puede ser contestada por el consumidor. No obstante, existen procedimientos de examen útiles para que sirvan como un dispositivo de comparación y protección de un análisis preliminar de posibles formulaciones. En un estudio reciente de 24 shampoos comerciales, los reportes del consumidor emplearon exámenes de laboratorio para hacer su evaluación. En el examen de laboratorio incluyeron capacidad de formación de espuma y enjuague, pH, examen final de irritación de ojos y proporción del recipiente. Las listas oficiales respondieron preguntas sobre la docilidad del cabello, limpieza, reacción a las manos y el cuero cabelludo y fragancia.

En términos generales; los reportes del consumidor marcaron la gran mayoría de las marcas analizadas como aceptable, encontrando pocos de

donde escoger entre ellos sobre la base del criterio impuesto, enfatizando así la dificultad de juzgar los productos del cuidado del cabello. (35)

A partir de los escritos publicados, es evidente que ha sido realizado un gran trabajo en la evaluación del Shampoo. Algunas de las propiedades importantes de evaluación son :

- a. Espuma y estabilidad de ésta**
- b. Efecto de la dureza del agua**
- c. Tensión y humedad de la superficie.**
- d. Contenido y análisis del surfactante**
- e. Enjuague**
- f. Suavidad**
- g. Brillo**
- h. Irritación y Toxicidad**
- i. Control de la caspa**
- j. Características del producto**
- k. Fragancia**
- l. Color**
- m. Empaque**

1.3. CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

KETOCONAZOL

Nomenclatura y Fórmula desarrollada

Ketoconazol es un producto de origen sintético

Nombre químico:

- 1- Acetil - 4 - / 4 - (2 - (2,4 - diclorofenil)
- 2 - (1 H - imidazol - 1 - il - metil) - 1,3
- dioxolan - 4 - il - metoxi) fenil , piperazina. (17)

Sinónimos: *Fungarest, Fungoral, Ketoderm, Ketoisdin, Nizoral, Orifungal M, Panfungol.*

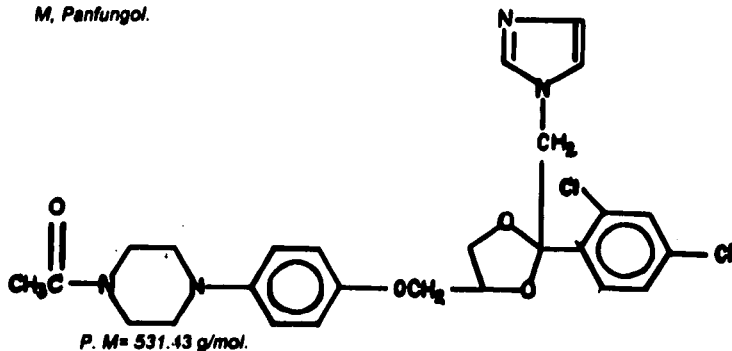


Fig. 3 Fórmula química del Ketoconazol

1.3.1. PROPIEDADES FÍSICAS

1.3.1.1. Descripción: *Polvo microcristalino de color blanco o ligeramente crema, inodoro.*

1.3.1.2. Rango de Fusión:

El Ketoconazol presenta un rango de fusión entre 147°C a 151°C.

(40)

1.3.2. PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

1.3.2.1. CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA

Disolvente de elución; N-hexano, acetato de etilo, metanol, agua, ácido acético glacial (42 : 40 : 15 : 2 : 1).

Disolvente Revelador: yodo, luz U.V. a 254 nm. (17.40)

1.3.2.2. ESPECTRO DE ABSORCIÓN AL INFRARROJO (I.R.)

La materia prima, dispersada en bromuro de potasio al 1%, presenta picos máximos de absorbencia a las longitudes de onda de (1640, 1590, 1500, 1360) comparado con el espectro obtenido de KETOCONAZOL sustancia de referencia. (13)

1.3.2.3. Solubilidad

Es soluble en cloroformo, metanol, etanol, ácido clorhídrico diluido e insoluble en agua. (17)

1.3.2.4. Pérdida al Secado

No pierde más del 0.5% de su peso, usando las condiciones de secado a una temperatura de 80° C. (17.40)

1.3.2.5. Rotación específica

La rotación específica se calcula con ayuda de un polarímetro, la muestra debe contener una concentración de 400 mg por cada 10 ml de metanol: Se obtiene un valor de -0.1 y +0.1 grados a una temperatura de 20°C, calculado en base seca. (17,40)

1.3.2.6. Residuo de Ignición

Debe presentar no más de 0.1 % en 2.0 gr. de muestra. (17)

1.3.2.7. Metales Pesados

El método a seguir es el método II (FEUM 5a. ed.), no debe ser mayor al límite de 20 p.p.m. de plomo (17)

1.3.2.8. Valoración

98-102%. Titulación No Acuosa (17). Cada ml. de solución 0.1 N de ácido perclórico en ácido acético es equivalente a 26.57 mg. de Ketoconazol. (17,40)

1.3.2.9. Rutas degradativas del ketoconazol.

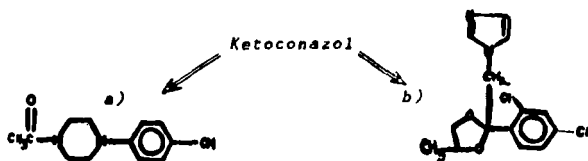


Fig. 4 Productos de degradación del Ketoconazol

1.3.3. MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción de varios derivados azólicos, en este caso el Ketoconazol ha sido investigado sobre todo en cultivos como la levadura de *C. albicans*. (2) La microscopía electrónica de transmisión y de barrido revelaron que tras la exposición a dosis bajas de imidazoles (10 - 100 mg. por ml.) se producen cambios peculiares en la pared celular como es el polímero de N - acetilglucosamina formándose en éster en posiciones 1 - 4, el cual se hidroliza con ácido o base:

El Ketoconazol, actúa sobre las células afectadas y lo manifiesta con la salida de iones potasio y compuestos fosforados (2), ya que se provoca una interposición de los imidazoles con la biosíntesis de los lípidos en la célula fúngica, especialmente con la síntesis de esteroides.

a) 1 - acetil - 4 - (4 - hidroxifenil) piperazina.

b) Cls - 2 - (2 - (2,4 diclorofenil) - 2 - (1 - H - Imidazol - 1 - ylmetil) - 1,

3 - dioxolano - 4 yl methyl tosylate).

Los esteroides son compuestos de múltiples membranas biológicas, una alteración en la composición y cantidad de esteroides afectan la estructura y función celular, principalmente al ergosterol.

Van den Bossche ⁽²⁾ y colaboradores mencionan, que a concentraciones bajas el ketoconazol, inhibe la incorporación del acetato (14C), del ergosterol en C. albicans. Esta inhibición coincide con el acumulo del metil esterol (14C), originando cambios de la permeabilidad e inhibición de crecimiento fungal, así como también influye en la biosíntesis de triglicéridos y fosfolípidos, los fosfoglicéridos por ejemplo la fosfatidilcolina son los constituyentes principales de los sistemas de las membranas celulares provocando cambios en las actividades de peroxidases y oxidasas. De forma simultánea, aumenta la actividad catealasa. Este aumento es interpretado como una reacción defensiva para mantener niveles normales de peroxidasa intracelular.

Con dosis mayores de 5 ug/ml de Ketoconazol, continúa la producción de peróxido de hidrógeno - Nicotínadenin dinucleótido reducido, mientras que la catealasa experimenta una inhibición progresiva.

Desde el punto de vista morfológico, se presentan alteraciones en las células fúngicas como en la membrana, el volumen y defectos en la división celular, con deformación de los organelos (mitocondrias, aparato de Golgi, ribosomas, lisosomas y centriolos). Estas alteraciones ocurren después de exponerlos a concentraciones mayores de 50 ug/ml de ketoconazol, ya que la vacuola central llega a dilatarse presentándose en forma angular debido a una alteración de la presión osmótica, la vacuola se llena con material citoplasmático degradable y permite que el

ketoconazol penetra e interfiere con el ácido ribonucleico y deteriora el metabolismo celular (aumento de peroxidases bloqueando la actividad del citocromo -C- peroxidasa de las membranas mitocondriales de C. albicans) y la degeneración liposa del citoplasma llevando consigo a la necrosis celular. (2)

1.3.4. ACCIÓN FARMACOLÓGICA

*El ketoconazol es un antimicótico de amplio espectro que actúa eficazmente contra una amplia variedad de infecciones en las cuales la levadura (*Pityrosporum*) está implicada, así como la pitiriasis versicolor (localizada), la dermatitis seborreica y la pitiriasis capitis (caspa). (34)*

En micosis superficiales causadas por dermatófitos y/o levaduras su amplio espectro terapéutico y actividad sistémica proporcionan un alto índice de curación clínica.

1.3.5. TOXICIDAD

Los principales efectos tóxicos afectan al aparato digestivo, aunque se ha observado cierta toxicidad hepática con dosis elevadas. El Ketoconazol bloquea la síntesis de esteroides suprarrenales y puede producir ginecomastia. Aún no se ha presentado resistencia al medicamento.

1.4. ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN

Objetivo e Historia

Históricamente el trabajo de preformulación, evolucionó en los años 1950's y su interés estebe centrado en lograr formas farmacéuticas "elegantes" (24). Actualmente, sus objetivos iniciales son identificar y ayudar a evitar o controlar, situaciones donde la estabilidad y biodisponibilidad del principio activo pueda estar comprometida, e identificar los posibles excipientes compatibles para la formulación (24,18).

El logro de una formulación exitosa, efectiva y estable depende en gran medida de la selección cuidadosa de los excipientes usados para, favorecer la liberación, la biodisponibilidad del fármaco, protegerlo de la degradación y lograr que la forma farmacéutica tenga una estabilidad tal que le permita ser manejada en diferentes condiciones ambientales (42), y que proporcione al paciente el efecto farmacológico esperado.

Algunas consecuencias de un mal trabajo de preformulación incluye mala estabilidad del componente activo, mayores costos y prolongación del tiempo de desarrollo. (37).

Para una sustancia que será desarrollada en una forma farmacéutica, este objetivo puede lograrse investigando la estabilidad del fármaco en las siguientes tres etapas: 1) estabilidad en el estado del fármaco sólo (temperatura, luz y humedad), 2) estudios de compatibilidad (estabilidad en presencia de excipientes):

Algunos autores sugieren que el aspecto más importante en preformulación son los estudios de interacción fármaco-excipiente (1).

Los requerimientos oficiales para FDA (Food and Drug Administration) mencionan "... Para las sustancias farmacéuticas los requerimientos incluyen una descripción de sus características físicas, químicas y biológicas". Se consideró la estabilidad como una de estas características. Los requerimientos señalados por los subcomités de FDA presentan "... es necesaria la información escrita de la estabilidad del fármaco y el producto farmacéutico. Un buen momento para empezar a recabar información acerca de la metodología apropiada y condiciones de almacenamiento para uso en la forma farmacéutica y sus estudios de estabilidad, es cuando el fármaco no está formulado... condiciones extremas de almacenamiento como luz, calor y humedad son usados comúnmente para estos estudios iniciales.. Si ocurre la degradación, debe determinarse la cinética de la reacción.. Cuando el perfil de estabilidad del fármaco está completo, la información deberá remitirse a los subcomités" (21).

Cartensen et al. (7) recomendaron proporciones de fármaco excipiente de 20:1 y 1:5 por peso para lubricantes y otros excipientes para acentuar la interacción. Estas muestras son almacenadas bajo condiciones aceleradas ya que las reacciones en estado sólido, en su mayoría son lentas y es común utilizar condiciones extremas en la investigación de la estabilidad (24). En general la degradación de las formas sólidas es el resultado de solvolisis, oxidación, fotólisis y pirólisis. Por lo que estudios de estabilidad deben ser diseñados para identificar los

factores que causan reacciones en el estado sólido como calor, luz, oxígeno y humedad (3).

Para determinar el perfil de estabilidad en estado sólido se pesan muestras que son expuestas directamente bajo una variedad de condiciones de temperatura, humedad e intensidad de luz por 12 semanas, un esquema general de las condiciones de estudio contempla temperaturas de 5°, T.A., 45°C, 60°C y 37°C con 75% H.R. (18).

Muchos fármacos se degradan u oscurecen al estar expuestos al az de la luz. Usualmente el grado de degradación es pequeño y limitado al área de superficie expuesta.(24). La exposición del fármaco a 400 y 900 candelas pie (fc) de iluminación por periodos de 4 y 2 semanas respectivamente, es adecuado para proporcionar una idea de la fotosensibilidad (24).

En estos periodos las muestras deben ser examinadas frecuentemente para detectar cambios en la apariencia o pérdida de actividad, y serán comparados con muestras almacenadas bajo las mismas condiciones pero protegidas de la luz. El cambio en la apariencia puede ser registrada visualmente o cuantificada por instrumentos específicos diseñados para comparar colores o por espectroscopia de reflectancia difusa. (24)

La sensibilidad de cada fármaco al oxígeno atmosférico debe ser evaluado para establecer las condiciones de empaque final o si debe incluirse un antioxidante (24) La sensibilidad a la oxidación de un fármaco sólido puede ser investigada en una atmósfera de alta presión, usualmente se utiliza una atmósfera al 40% de oxígeno (24)

Durante el transcurso de estas pruebas , no hace falta saber en detalle cuanto se ha degradado el componente activo, ya que lo que se busca, son excipientes que no influyen sobre la estabilidad de éste (37). A lo largo de este estudio las muestras se analizan periódicamente para lo cual se requiere de un método de detección que distinga eficazmente al producto de degradación del fármaco original.

Entre las técnicas utilizadas para determinar el estado de degradación de los componentes de la mezcla se encuentran la técnica de cromatografía como: HPLC (High-pressure liquid Chromatography) o TLC, (Thin layer Chromatography). (24)

Algún cambio en el cromatograma, tal como la aparición de una mancha nueva o cambios en el valor de Rf o tiempos de retención de los componentes, es indicativo de interacción. Si se encuentran interacciones significativas a altas temperaturas, para corroborar la evidencia debe trabajarse con mezclas a bajas temperaturas por periodos más largos. Si no se observe interacción de 50 a 60°C, especialmente en la presencia de humedad o aire, no puede esperarse interacción a bajas temperaturas (24).

1.5. ESTUDIO DE COMPATIBILIDAD

Los estudios entre el fármaco-excipiente tienen la finalidad de determinar una lista de excipientes que se puedan usar en combinación de la misma forma posológica final. A veces un análisis visual del fármaco como cambio de color y aspecto físico pueden decidir que excipiente conviene más. (27)

1.5.1. FORMULACIÓN

Los resultados obtenidos en los estudios de preformulación van a permitir seleccionar los excipientes más apropiados para tener una forma farmacéutica estable posterior.

Los estudios de formulación son las pruebas que se realizan variando los porcentajes de las concentraciones de excipientes para ver su efecto que tienen en la formulación hasta llegar a las concentraciones apropiadas para que la forma farmacéutica cumpla con todos los requerimientos necesarios; y así mismo poder establecer las cantidades de excipientes usados en la formulación. (8, 9, 12, 14, 15, 23)

1.5.2. ESTABILIDAD DEL FÁRMACO

Se realiza la estabilidad física y química del fármaco para determinar la forma farmacéutica apropiada para este, el empaque y condiciones adecuadas de fabricación, así como el almacenaje del mismo.

Se debe estudiar la temperatura, Hidrólisis Ácida, Hidrólisis Básica, oxígeno, luz y excipientes que son factores que influyen en la estabilidad del fármaco.

1.5.3. ESTABILIDAD FÍSICA DEL PRODUCTO TERMINADO.

La Estabilidad física se realiza con el propósito de verificar que el principio activo no va a sufrir algún cambio físico y en el caso contrario investigar si el principio activo se esta descomponiendo ó la forma farmacéutica sufre alguna alteración, y es recomendable realizarle la estabilidad química.

CAPITULO II
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hoy día, el shampoo representa a uno de los cosméticos más dinámicos dentro del mercado de productos para el cuidado personal, debido a su elevado volumen en ventas, y a la ventaja de que, aplicados adecuadamente son funcionales ; no obstante los shampoos a base de detergentes naturales, tienden a quitarle cuerpo al cabello dejándolo poco manejable.

Nuevos estudios establecieron que estos aspectos negativos podrían tratarse satisfactoriamente mediante la incorporación de diversos editivos, para impartir las propiedades deseadas y proporcionar un producto atractivo. Un inconveniente es que el tiempo de contacto del Shampoo con el cuero cabelludo es muy breve y como resultado el activo usado debe ser, o sumamente eficaz o ser una sustancia tan fuerte para permanecer en el cuero cabelludo después de enjuagado.

Algunos ingredientes activos controlan efectivamente la caspa, por una disminución de la proporción de células epidérmicas efectuando así una completa queratinización.

Las investigaciones sistémicas epidemiológicas son caras y laboriosas, la frecuencia con que se encuentra la caspa en pacientes, es tan alta que no puede ser medida fácilmente.

La caspa es un desorden común caracterizado por una excesiva descamación de la piel que cubre el cráneo, sin signos clínicos de inflamación. (43)

Es por ello que en este proyecto se pretende desarrollar una formulación de un Shampoo anticaspa utilizando como principio activo al Ketoconazol, debido a sus propiedades antimicóticas . (40)

Para asegurar que este Shampoo administrado al paciente tendrá el efecto deseado, es decir, que sea eficaz y estable; es necesario que el desarrollo de la etapa de formulación se encuentre cimentada en estudios de preformulación, los cuales deben considerar los aspectos de compatibilidad fármaco-excipientes.

En este proyecto, se desarrollará una etapa de la preformulación en un Shampoo anticaspa de Ketoconazol pretendiendo que los resultados sirvan como base para establecer la formulación del mismo.

CAPITULO III
OBJETIVO GENERAL

3. OBJETIVO GENERAL

Establecer una formulación de un Shampoo anticaspa de Ketoconazol.

3.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

3.1.1. Realizar estudios de compatibilidad con excipientes.

3.1.2. Realizar estudios de formulación con base a los resultados obtenidos en los estudios de preformulación.

3.1.3. Efectuar la estabilidad física del shampoo anticaspa :

CAPITULO IV
HIPÓTESIS

4. HIPÓTESIS

En base a una estrategia metodológica para los estudios de Preformulación y formulación, se obtendrá un shampoo anticaspa el cual presentará una buena estabilidad física; fundamentada en la invariabilidad de los parámetros : apariencia, pH y viscosidad .

CAPITULO V
MATERIAL Y MÉTODO

5. MATERIAL Y MÉTODO

5.1. MATERIAL

Espátula de acero inoxidable

Barra Magnética de 1 pulgada

Charola de Acero Inoxidable

Termómetro de -20 a 150 °C

Ampolletes de Vidrio tipo I de 5 ml. transparente

MATERIALES DE VIDRIO

Probetas de 25, 50 y 100 ml

Vasos de Precipitados de 50, 150, 250 y 500 ml

Matraces Volumétricos de 25 y 100 ml

Pipetas Volumétricas de 2, 4 y 10 ml

Pipetas Graduadas de 5 y 10 ml

Vasos de Precipitado de 1000 ml

Tubos de Ensayo de 18 x 100

Tubos de Ensayo de 13 x 100

5.2. EQUIPO

Potenciómetro

marca Beckman 32 pH Meter

Espectrofotómetro

marca Beckman DU65

Balanza Analítica

marca Bosch, S2000

Estufas de Estabilidad de 25, 37, 45, 60°C.

marca Felisa Modelo 132

Cámara de Humedad

marca Humicab 60

Parrilla de Agitación

marca Thermolyne type 7200

Aparato para determinar

punto de Fusión

Point marca Büchi 510 Melting

Refrigerador

marca Kelvinator

Lámpara de luz

ultravioleta

marca UVGL - 25

Brookfield

LVH

5.3. REACTIVOS

n-Hexano

G.R. Merck, D-8100

Darmstadt, S.A.

Metanol

G.R. J.T. Baker, S.A. de C.V.

Acetato de etilo

G.R. J.T. Baker, S.A. de C.V.

Cloroformo

G.R. J.T. Baker, S.A. de C.V.

Ácido acético glacial

G.R. J.T. Baker, S.A. de C.V.

Ácido Clorhídrico

G.R. J.T. Baker, S.A. de C.V.

Cloruro de Metileno

G.R.J.T. Baker, S.A. de C.V.

Lauril Sulfato de Sodio

Central de Drogas, S.A.

Lauril Sulfato,

Trietanolamina

Central de Drogas, S.A.

Dietanolamida laúrica

Grupo Roussel, S.A. de C.V.

Propilen glicol 6000,

diesteurato

Grupo Roussel, S.A. de C.V.

Etilen glicol diesteurato

Grupo Roussel, S.A. de C.V.

Estearato de Magnesio

Grupo Roussel, S.A. de C.V.

Vegum

Oca Mexicana, S.A. de C.V.

Alcohol oleico

Lauril Eter Sulfato

de Sodio

Alcohol de lanolina

Lauril Sulfosuccinato

de Sodio

p-Hidroxi benzoico

Benzoato de Sodio

Imidurea

Cloruro de Sodio

Ácido Cítrico

Floral-Herbal

Ketoconazol

Ketoconazol

Grupo Roussel, S.A. de C.V.

Industrias Parmal, S.A. de C.V.

Grupo Roussel, S.A. de C.V.

Industrias Parmal, S.A. de C.V.

Industria Química del Centro

Industria Química del Centro

Industrias Parmal, S.A. de C.V.

Industrias Alcalí

Industrias Alcalí

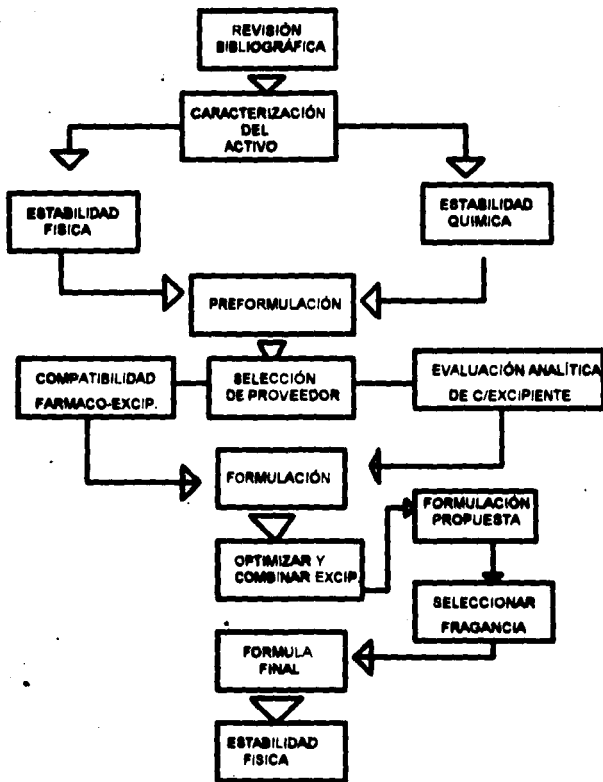
Grupo Roussel, S.A. de C.V.

Universal Flavors, S.A.

Estándar de Referencia USP

Materia Prima Q.P. Helm de

México, S.A. lote No. 43/83.



Esquema No. 1 Metodología General, Shampoo Anticsepe.

5.4. METODO

5.4.1. CARACTERÍSTICAS DEL ACTIVO.

Se realizó de acuerdo a FEUM 5ª ed. pág. 731-732 y U.S.P. XXII, pág. 747-749.

Y con respecto a la granulometría el procedimiento es el siguiente:

Se Colocó sobre una superficie lisa y plana, mallas de acero inoxidable, en el orden indicado: (27)

- | | |
|-------------------------|------------------------|
| A. Base | E. Malla No. 40 |
| B. Malla No. 100 | F. Malla No. 30 |
| C. Malla No. 80 | G. Malla No. 20 |
| D. Malla No. 60 | H. Tapa. |

- 2. Pesando con exactitud 40.00 g. de Muestra, equivalente al 100%.**
- 3. Se Colocó la muestra sobre la malla No. 20**
- 4. Posteriormente se agitó en forma vertical, uniformemente durante 10 min.**
- 5. Una vez transcurrido el tiempo requerido, pesar la cantidad de polvo, retenido en cada una de las mallas.**
- 6. Los resultados se expresaron en porciento bajo el siguiente formato.**

**RM 20
RM 30
RM 40**

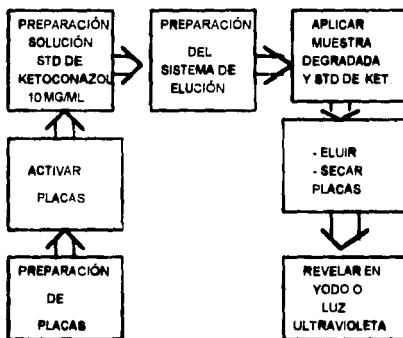
**RM 60
RM 80
RM 100
AM 100**

**RM Retenido en malla
AM A través de malla**

5.4.2. ESTABILIDAD FÍSICA Y QUÍMICA DEL ACTIVO.

Para conocer las vías por las cuales se degrada el principio activo y a su vez poder identificar sus productos de degradación, se sometió a diferentes condiciones drásticas:

- Se colocó 1g de ketoconazol en 100 ml de HCl 4 N, se refujo 4 hr. a 60°C.
- Se evaluó su apariencia y la degradación se detectó por C.C.F. siguiendo el esquema No. 2.
- Se realizó mismo procedimiento para hidrólisis básica (NaOH 4N) y Oxidación (H_2O_2 3.8 %).

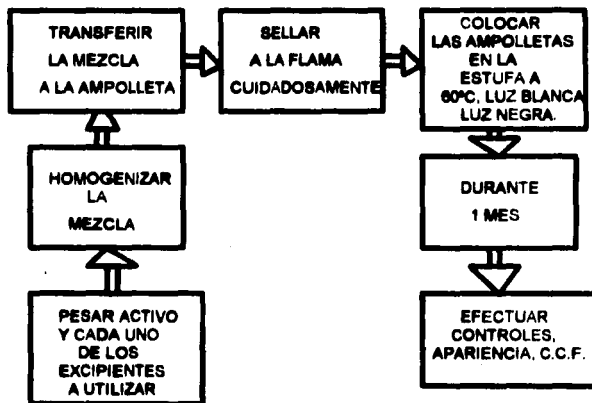


SISTEMA DE ELUCIÓN: n-HEXANO, ACETATO DE ETILO, METANOL, AGUA, ACIDO ACETICO GLACI (21:20:75:1:0.5)

Esquema No. 2. Desarrollo de la preparación de Placas Cromatográficas en la evaluación cualitativa de la degradación del Ketoconazol comparado contra un Estándar de Referencia.

5.4.3. PREFORMULACIÓN

Metodología utilizada en el estudio de compatibilidad fármaco-excipiente, es presentada en el esquema No. 3.



C.C.F. = Cromatografía en capa fina

Esquema No. 3. Desarrollo de la metodología empleada en la interacción fármaco-excipiente, para evaluar la degradación del Ketoconazol.

De acuerdo a información bibliográfica (27,13) se sugirieron los siguientes excipientes; a los cuales se evaluó su compatibilidad con el ketoconazol, siguiendo el esq. No. 3, y las proporciones del activo y excipientes usados en este estudio de compatibilidad se reporte en la **Tabla II.**

	EXCIPIENTE	PROPORCIÓN	ACTIVO
TENSOACTIVO	NACARANTE C 43	10 : 0.5	KETOCONAZOL
	SUAVINOL 30 S		
	SUAVINOL L 3S36		
	SUAVINOL A 32		
ESPESANTE	SUAVINOL LW	0.35 : 0.1	KETOCONAZOL
	SUAVINOL CD 30		
	SUAVINOL CDMO 54		
VISCOSANTE	ANTIL	10 : 0.5	KETOCONAZOL
	CLORURO DE SODIO		
	PEG 150		
CONSERVADOR	HIDANTOINA	5 : 1	KETOCONAZOL
	GERMALL 115		
	BRON DOX		
BRILLO	COLAGENO	5 : 1	KETOCONAZOL
	CROQUAT L		
FRAGANCIA	FLORAL JH	5 : 1	KETOCONAZOL
	FLORAL - HERBAL		
COLOR	ROJO No. 3	5 : 1	KETOCONAZOL

TABLA No. II COMPATIBILIDAD FARMACO-EXCIPIENTE

5.4.4. TÉCNICAS ANALÍTICAS.

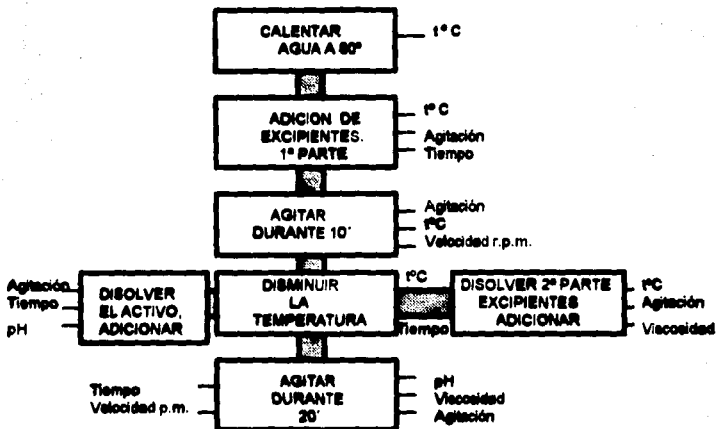
De acuerdo al estudio de compatibilidad fármaco-excipiente, se elegirán los excipientes que componen un shampoo anticaspa evaluándose cada uno de ellos analíticamente, como control inicial. (ver anexo 1, 2)

Por otro lado se seleccionaran 2 proveedores que permitan obtener las materias primas con sus respectivas especificaciones para determinar la calidad de la materia prima y evitar posibles problemas de escasez y calidad posteriores.

5.4.5. FORMULACIÓN

Después de tener los resultados de los excipientes que no sufrieron cambio físico y químico en condiciones de T°C, luz blanca, luz negra se hicieron diferentes combinaciones de los posibles excipientes que van a formar parte en la formulación con el principio activo.

Realizándose varias formulaciones, intercambiando cantidades de los excipientes y manteniendo la cantidad del activo constante (2%). (Tabla No. VII; pág. 74). Para hacer la fabricación del shampoo anticaspa se realizó la siguiente metodología (esquema número 4).



Esquema No. 4. Proceso de fabricación, Shampoo Anticaspa.

5.4.6. SELECCIÓN DE FRAGANCIAS.

El aroma para un shampoo es muy importante, al ser este adquirido por el consumidor; debido a ello se pretende realizar una encuesta para seleccionar el aroma.

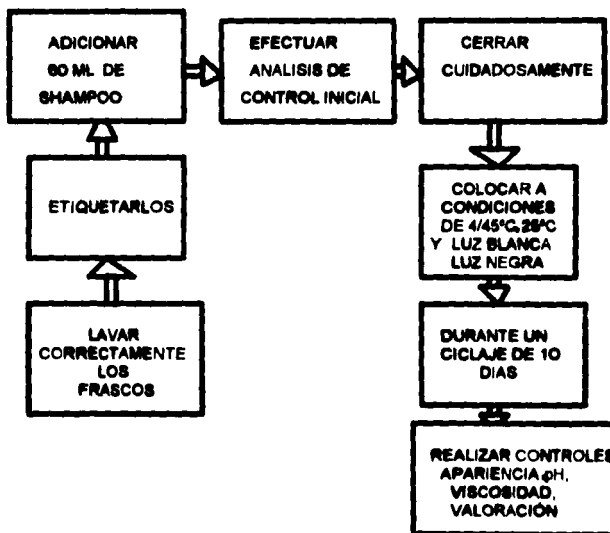
En base a una serie de fragancias presentadas por lo menos de 3 proveedores, ya que existen estudios que indican que la fragancia es una de las cualidades más importantes de un shampoo en el momento de obtenerlo.

5.4.7. ESTABILIDAD FÍSICA

Para las pruebas de estabilidad física se realizaron 3 lotes de 2 Lts. cada uno de la formulación final. , y cada uno de los lotes de Shampoo, se someteran en frascos de polietileno de alta densidad color blanco, tapados a las siguientes condiciones:

Ciclaje de 4°C/45°C, luz blanca y luz negra, control a 25°C. (Esq. No.

5).



Esquema No. 5 Metodología seguida para someter a estabilidad física, Shampoo Anticaspa.

5.4.8. EVALUACIÓN FÍSICA DEL SHAMPOO EN EL CICLAJE.

- i) Apariencia:** *Líquido viscoso, color rosa, translúcido*
- ii) pH:** *Se Colocaron 100 ml. de Shampoo en un vaso de precipitados, se midió su pH . Calibrando el potenciómetro, se utilizó una solución amortiguadora del rango de pH del producto , i. e., Si el rango del pH es de 5.0 a 7.0 primero calibrar el potenciómetro, utilizando solución amortiguadora pH 4.0 y pH 7.0.*
- iii) Viscosidad:** *Se adicionó en un vaso de precipitados 200 ml de shampoo y se midió su viscosidad con aguja No. 2, a 4 r.p.m., durante 60 seg. tomar mínimo 3 lecturas.*
- iiii) Valoración:** *El método a seguir se observe en la Tabla No. III . Este método analítico se implemento para la cuantificación tentativa del p. a. en producto terminado de acuerdo a la Tabla No. III.*

MUESTRA:

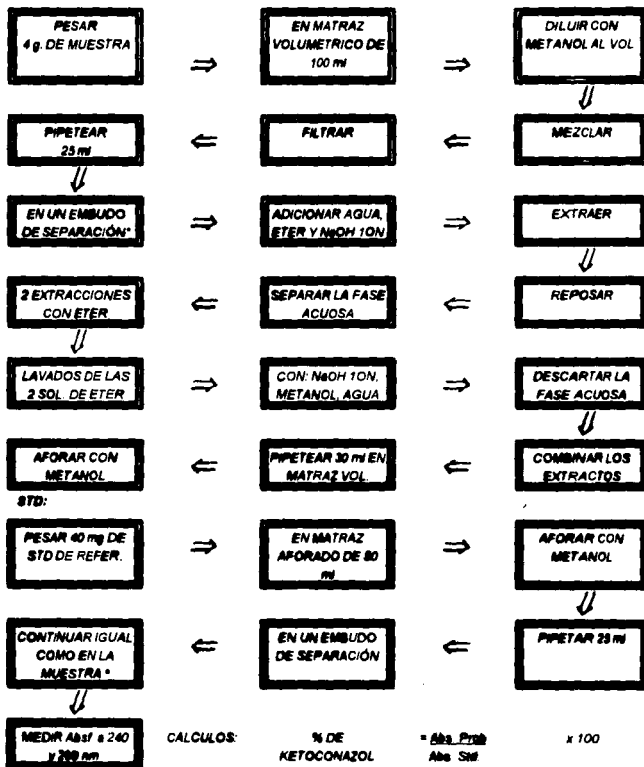


TABLA No. III MÉTODO DE CUANTIFICACIÓN POR EXTRACCIONES PARA EL KETOCONAZOL

5.4.9. CONCLUSION DEL ESTUDIO : Una vez realizado el análisis de estabilidad física al Shampoo como producto terminado, se habrá concluido con el proyecto.

CAPITULO VI
RESULTADOS

6. CARACTERIZACIÓN

Como se puede observar, en la tabla No. IV se muestran los resultados obtenidos de la caracterización del ketoconazol.

CONTROLES	RESULTADOS	LIMITES
APARIENCIA	CONFORME	POLVO BLANCO LIGERAMENTE AMARILLO
SOLUBILIDAD METANOL CLOROFORMO ETANOL HCL, DIL AGUA	CONFORME	SOLUBLE SOLUBLE SOLUBLE SOLUBLE INSOLUBLE
RANGO DE FUSIÓN	144-148 °C	147 - 151 °C
PERDIDA DE SECADO	0.02 %	NO MAS DEL 0.5%
ROTACIÓN ESPECÍFICA	-0.15 Y +0.15	-1 a +1
RESIDUO DE IGNICIÓN	0.033 %	NO MAS DE 0.1 %
METALES PESADOS	NO MÁS DE 20 P.P.M.	NO MÁS DE 20P.P.M.
INFRAROJO	CONFORME	PICOS MAX: 1640, 1580, 1550, 1380.
VALORACIÓN	98.95%	98.0 - 102 %
GRANULOMETRÍA	MALLA No. 100 26.26 % AM MALLA No. 20 33.81 % RM	SL

AM = A TRAVÉS DE MALLA
RM = RETENIDA EN MALLA
SL = SIN LIMITE

**TABLA No. IV. RESULTADOS DEL ANÁLISIS REALIZADO AL
KETOCONAZOL COMO MATERIA PRIMA**

6.1. ESTABILIDAD FÍSICA Y QUÍMICA REALIZADA AL KETOCONAZOL.

Al colocar el ketoconazol a condiciones ácidas, básicas y de oxidación, este presentó degradación.

El ketoconazol presenta dos productos de degradación.

- a) *1 - Acetil- 4- (4- hidroxifenil) piperazina*
- b) *Cis 2- (2- (2,4, diclorofenil) -2- (1-H- Imidazol -1- il metil) - 1,3- Dioxolona -4 -il)) metil tosilato; los cuales no fueron identificados debidamente porque no se contaba con sus estándares de referencia.*

VÍA DE DEGRADACIÓN	APARIENCIA	RESULTADO CROMATOGRÁFICO	PRODUCTO DE DEGRADACIÓN
HCl 4 N	COLORACIÓN ROJA	DEGRADACIÓN TOTAL	R_{1b} = 0.9 R_{2b} = 0.58
NaOH 4 N	CREMA	DEGRADACIÓN TOTAL	R_{1b} = 0.9 R_{2b} = 0.58
H₂O₂ 3.6%	TRANSPARENTE	NO HUBO DEGRADACIÓN	R_{1K} = 0.28

TABLA No. V PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN DEL KETOCONAZOL

6.2. COMPATIBILIDAD

La selección de los excipientes se realizó cualitativamente a través de su apariencia y cromatografía en capa fina realizada al inicio y cada semana durante 1 mes para observar su degradación.

Se utilizó una notación de una +, indicando que no hay degradación, dos ++, degradación parcial y 3 +++ degradación total comparados contra un estándar de referencia. Los resultados se muestran en la tabla No. VI.

• NO HAY DEGRADACIÓN
 •• DEGRADACIÓN PARCIAL
 ••• DEGRADACIÓN TOTAL
 C.C.F. CROMATOGRFIA EN CAPA FINA

FARM./EXCP.	APARENCIA	1ER SEMANA	2DA SEMANA	3RA SEMANA	4TA SEMANA	RESULTADO
KETOCONAZOL • NACARANTE C63	MEZCLA SEMISOLIDA BLANCA	•	•	••	••	SE RECHAZA
KETOCONAZOL • SUAVINOL LW	MEZCLA AMARILLA VISCOSA	•	•	•	••	SE RECHAZA
KETOCONAZOL • SUAVINOL A- 32	MEZCLA BEIGE	••	•••	•••	•••	SE RECHAZA
KETOCONAZOL • SUAVINOL 38S	MEZCLA GRISACEA VISCOSA	•	•	•	•	SE ACEPTA
KETOCONAZOL • SUAVIDET L3538	MEZCLA SEMIAMARILLENDA	•	•	•	•	SE ACEPTA
KETOCONAZOL • SUAVINOL CD	MEZCLA TRANSPARENTE VISCOSA	•	•	•	•	SE ACEPTA
KETOCONAZOL • SUAVINOL CDMO	MEZCLA TRANSPARENTE VISCOSA	•	•	•	•	SE ACEPTA
KETOCONAZOL • ANH	MEZCLA COLOR HUESO	••	••	•••	•••	SE RECHAZA
KETOCONAZOL • COLÁGENO	MEZCLA BLANQUIZCA LIGUIDA	•	•	•	•	SE ACEPTA

**TABLA No. VI RESULTADOS DEL ESTUDIO DE COMPATIBILIDAD
 (FARMACO-EXCIPIENTES)**

FALTA PAGINA No.

74
Regresar Qui-Fon. Biol.
Zara T-60

6.3. FORMULACIÓN

En la tabla VIII se muestran las etapas realizadas para llegar a una formulación final.

FORMULACIÓN	ESTUDIO
1,2	Cantidad de Tensioactivos y combinación de los mismos
3,4,5.	Se adiciono de un tercer excipiente, el espesante y se incorporó el activo, para observar su comportamiento en cada excipiente.
6,7	Uso de viscosantes NaC1 y PEG-150. Se utilizaron cantidades a partir de 0.2 al 1% hasta obtener una viscosidad óptima (5000-10,000 cps).
8	Se observo que comportamiento presentó la viscosidad y excipientes al adicionar: Croquat-L, el conservador y el color.
9	Se replió la formulación cambiando el proceso de frio a caliente y controlando todos sus parámetros.
10.	Adición de fragancia y control de parámetros en un proceso de fabricación en caliente.

TABLA No. VII. ESTUDIOS REALIZADOS DURANTE LAS PRUEBAS DE FABRICACIÓN PARA UN SHAMPOO ANTICASPA.

6.4. SELECCIÓN DE FRAGANCIA.

Se registraron 25 aromas de los siguientes proveedores : Industrias Parmal, Universal Flavors, Charebot de México y Fragancias Prosumex, de las cuales se eliminaron 10, debido a que presentaban un pH ácido (**), otras no se tomaron en cuenta, al no ser un aroma aceptable para un shampoo (***) y los otros se sometieron a votación, obteniendo diversos porcentajes (Tabla No. IX).

CLAVE	% 1ª ETAPA	% 2ª ETAPA	% 3ª ETAPA FINAL
PS - 10		15.78%	
192 M	*		
PS - 59B		21.05%	
193 M	**		
196 M	*		
PS - 09		57.89%	17.40%
PS-01	**		
PS - 05	*		
PS - 64		52.63%	23.26%
PS-60	**		
PS - 48A	*		
185 M		5.26%	
PS-14	**		
PS - 18 A	*		
194 M		21.05%	
PS-99	**		
PS - 27	*		
PS - 81		52.63%	32.57%
PS - 43A	*		
PS - 33		10.52%	
PS - 50	*		
PS . 125		31.57%	26.70%
PS-22	*		
PS - 40	*		
PS - 85B	**		

TABLA No. IX RESULTADOS DE LA ENCUESTA REALIZADA SOBRE FRAGANCIAS.

6.6. FORMULACIÓN FINAL

Una vez elegido el aroma esta es la formulación final debido a que presentó una apariencia, pH, viscosidad y valoración dentro de los límites establecidos por el químico analista:

FORMULA = Cada 100 ml contienen:

SUAVINOL 30 S	_____	0.7 %
SUAVIDET 13538	_____	0.2%
SUAVINOL CD	_____	0.04%
KETOCONAZOL	_____	0.04%
PEG 150	_____	0.02%
CROQUAT L	_____	0.01%
GERMALL 115	_____	0.008%
ROJO No. 3	_____	0.008%
FLORAL-HERBAL PS-81	_____	0.008%
NaOH	_____	5%
HCl	_____	1%
AGUA c. b. p.	_____	100 ML

Parámetros evaluados:a) *aparición: conforme*b) *pH: 6.54*c) *Viscosidad: 5450 cps a 21°C*d) *Valoración: 99.64%***Shampoo de Referencia Límites:***líquido viscoso, color rosa
translucido**6.4 - 6.6**4800 - 15000 cps**90.0 - 110 %***6.6 ESTABILIDAD FÍSICA COMO PRODUCTO TERMINADO**

*Resultados obtenidos, como control inicial de los lotes sometidos a
ciclaje 4°C/45°C, luz blanca y luz negra (Tabla No. X).*

LOTE	APARIENCIA	pH	VISCOSIDAD cps	VALORACIÓN
1	<i>líquido viscoso color rosa translucido.</i>	6.56	5850 a 21°C	99.67
2.	"	6.55	7800 a 21°C	99.60
3.	"	6.55	5200 a 21°C	99.52

**TABLA No. X CONTROL DE LOS LOTES SOMETIDOS A
ESTABILIDAD FÍSICA.**

Los valores obtenidos en la valoración son de acuerdo a los límites establecidos de acuerdo a la FEUM, 5ª ed. (17)

Contiene no menos del 90% y no más del 110%

ESTABILIDAD FÍSICA PARA EL SHAMPOO ANTICASPA

APARIENCIA

LOTE	CONDICIÓN N	DÍAS					
		2	4	6	8	10	10
411212	4°C	N	N	N	N	N	N
411211		N	N	N	N	N	N
411210		N	N	N	N	N	N
411212	45°C	O	N	N	N	N	N
411211		O	N	N	N	N	N
411210		N	N	N	N	N	N
411212	LUZ BLANCA	N	N	N	N	N	N
411211		C	C	N	C	C	C
411210		N	N	N	N	N	N
411212	LUZ NEGRA	N	N	N	N	N	N
411211		N	N	N	N	N	N
411210		N	N	N	N	N	N

TABLA No. XI RESULTADOS OBTENIDOS DE CICLAJE A 10 DÍAS.

N = NO PRESENTÓ NINGÚN CAMBIO EN EL SHAMPOO

C = CAMBIARON A UN ROJO MENOS INTENSO

O = PRESENTÓ Poca OPALESCENCIA

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

ESTABILIDAD FÍSICA DEL SHAMPOO ANTICASPA

pH

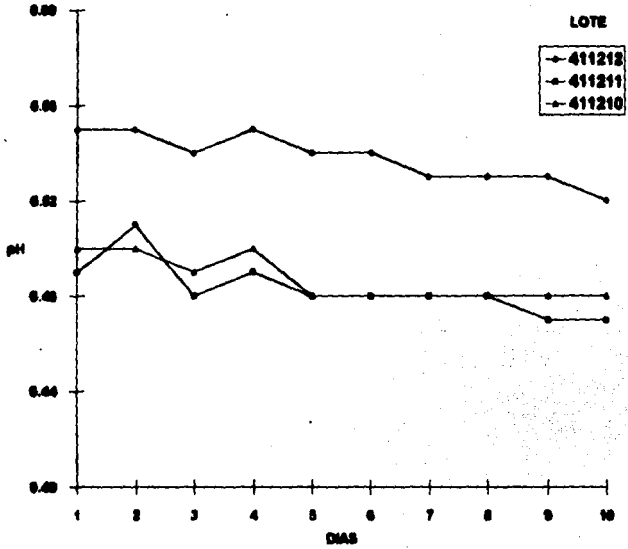
LOTE	CONDICIÓN	DÍAS					
		1	2	3	4	5	10
	<i>N</i>						
411212	4°C	6.55	6.50	6.64	6.56	6.54	6.52
411211		6.49	6.50	6.48	6.49	6.48	6.47
411210		6.60	6.60	6.46	6.50	6.46	6.48
411212	45°C	6.64	6.54	6.64	6.55	6.64	6.61
411211		6.51	6.51	6.46	6.49	6.50	6.48
411210		6.60	6.46	6.49	6.50	6.47	6.47
411212	LUZ	6.63	6.53	6.50	6.46	6.46	6.42
411211	BLANCA	6.61	6.60	6.50	6.46	6.45	6.37
411210		6.66	6.62	6.62	6.46	6.45	6.40
411212	LUZ	6.55	6.55	6.55	6.55	6.55	6.54
411211	NEGRA	6.53	6.53	6.52	6.52	6.52	6.52
411210		6.64	6.64	6.64	6.53	6.52	6.52

TABLA No. XI RESULTADOS OBTENIDOS DE CICLAJE A 10 DÍAS.

A continuación se muestran las gráficas de control de pH y viscosidad a condiciones de 4°C, 45°C, luz blanca y luz negra.

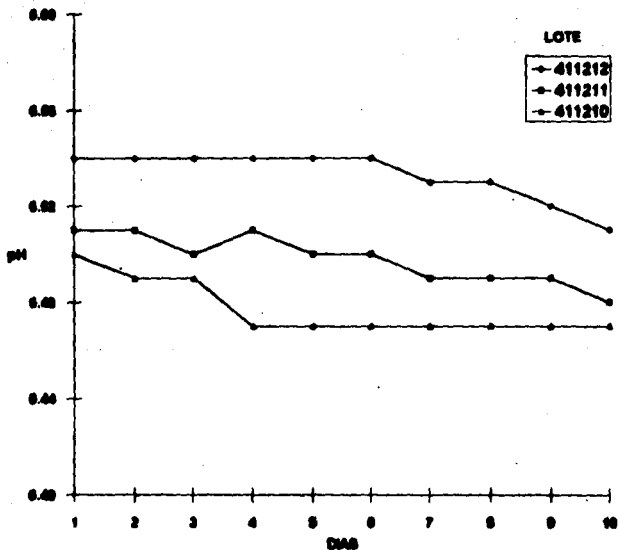
Estabilidad Física

pH a 4°C



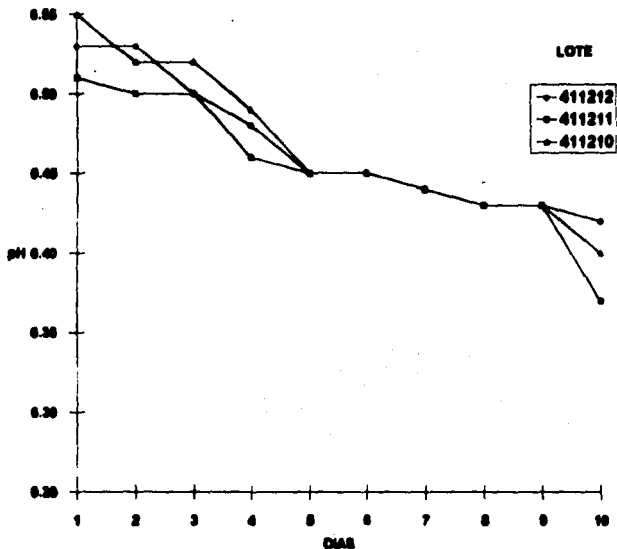
GRAFICA No. 1 CONTROL DE pH vs DÍAS a 4°C

ESTABILIDAD FÍSICA pH a 45°C



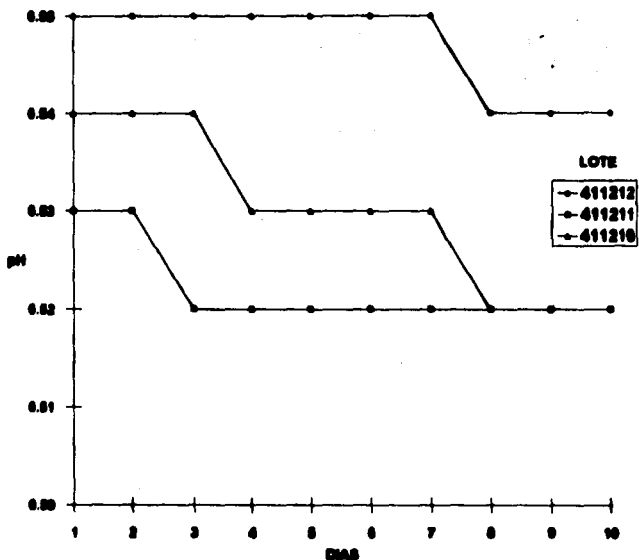
GRÁFICA No. 2 CONTROL DE pH vs DIAS

ESTABILIDAD FÍSICA pH LUZ BLANCA



**GRÁFICA No. 3 CONTROL PH VS DÍAS, SHAMPOO ANTICASPA
SOMETIDO A LUZ BLANCA**

ESTABILIDAD FÍSICA pH LUZ NEGRA



**GRAFICA No. 4 CONTROL pH VS. DÍAS SHAMPOO ANTICASPA
SOMETIDO A LUZ NEGRA.**

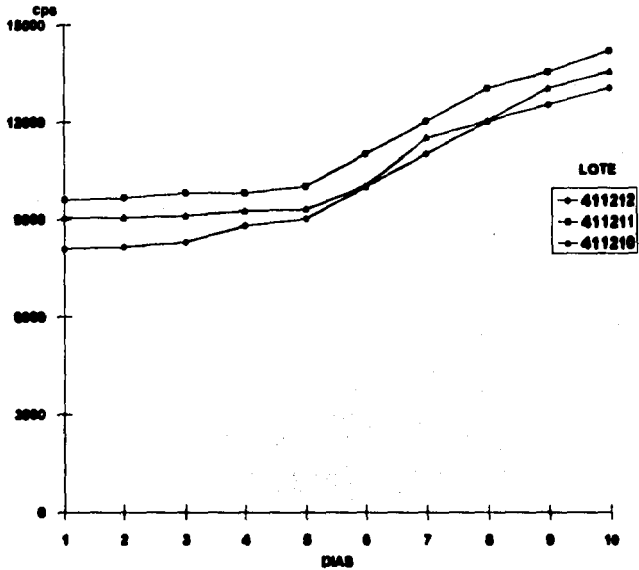
ESTABILIDAD FÍSICA DEL SHAMPOO ANTICASPA

VISCOSIDAD cps

LOTE	CONDICIÓN	DÍAS					
		1	2	3	4	5	10
411212	N	8100	8150	8300	8600	9000	13000
411211	PC	8800	8800	8800	9800	10000	14150
411210		8080	8080	8100	8280	8300	13800
411212		5880	5850	5700	5880	5800	5800
411211	GPC	7800	7850	7800	7800	7280	7080
411210		5700	5680	5880	5880	5400	6000
411212	LUZ	6100	6100	6000	6800	5750	6880
411211	BLANCA	6900	6800	6700	6280	6880	6800
411210		6880	6850	6800	6400	6100	5880
411212	LUZ	6100	6100	6100	6000	6100	6000
411211	NEGRA	6800	6880	6800	6800	6880	6880
411210		6880	6880	6880	6880	6880	6880

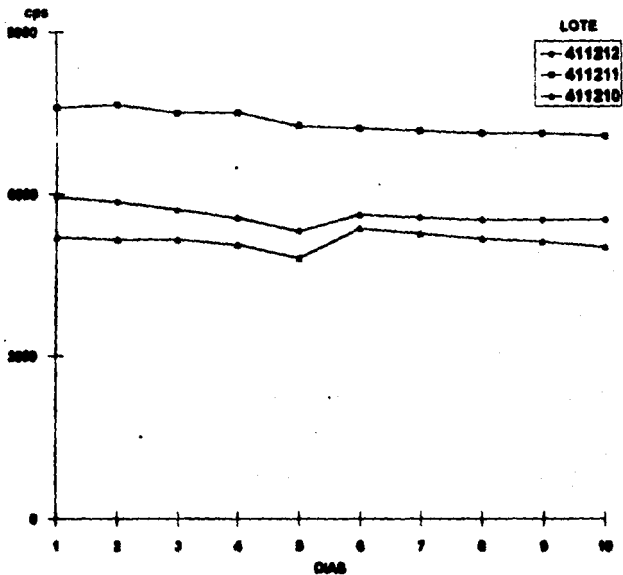
TABLA No. XIII RESULTADOS OBTENIDOS DE CICLAJE A 10 DÍAS.

ESTABILIDAD FÍSICA VISCOSIDAD a 4°C



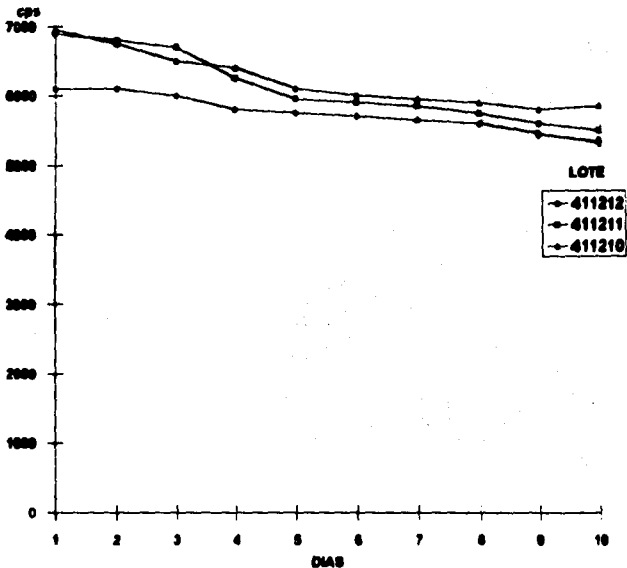
GRÁFICA No. 5 CONTROL DE VISCOSIDAD VS.DÍAS

ESTABILIDAD FISICA VISCOSIDAD A 45°C



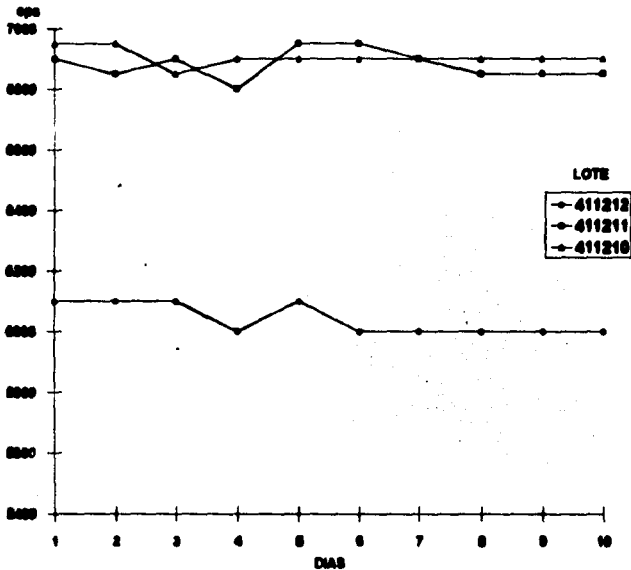
GRAFICA No. 6 CONTROL DE VISCOSIDAD VS DÍAS

ESTABILIDAD FÍSICA VISCOSIDAD A LUZ BLANCA



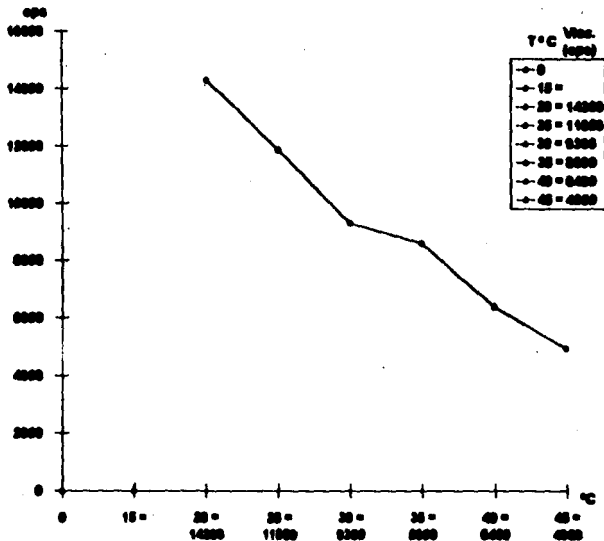
GRAFICA No. 7 CONTROL DE VISCOSIDAD VS DÍAS, SHAMPOO ANTICASPA SOMETIDO A LUZ BLANCA

ESTABILIDAD FÍSICA A LUZ NEGRA



GRÁFICA No. 8 CONTROL DE VISCOSIDAD VS DÍAS, SHAMPOO ANTICASPA SOMETIDO A LUZ NEGRA.

Se Realizó un estudio de viscosidad a diferentes intervalos de temperatura debido a que existían cambios muy bruscos de viscosidad a temperaturas bajas y altas, comprobándose estos cambios en el ciclaje.



GRÁFICA No. 9 CONTROL DE VISCOSIDAD VS TEMPERATURA.

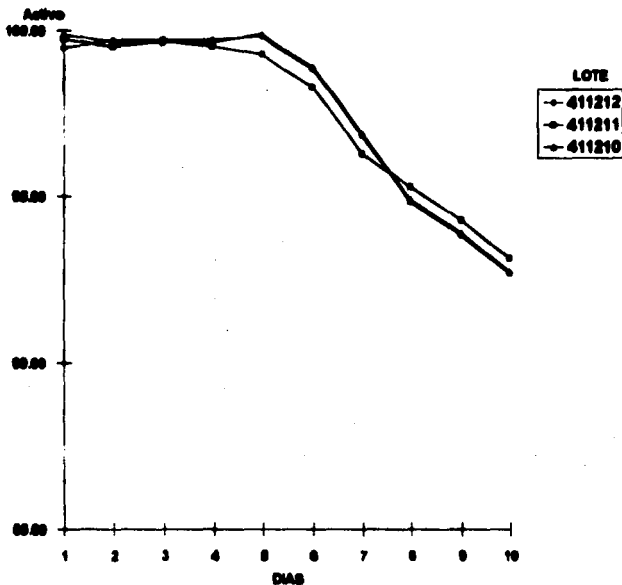
SE EFECTUÓ LA VALORACIÓN PARA CADA UNA DE LAS CONDICIONES DE TEMPERATURA, LUZ BLANCA, LUZ NEGRA COMO UN CONTROL DE ANÁLISIS, COMO PARÁMETRO DE CONTROL, PARA LA ESTABILIDAD DE LA FORMULACIÓN:

VALORACIÓN

LOTE	CONDICIÓN N	DÍAS					
		1	2	3	4	5	10
411212	4°C	88.48	88.70	88.70	88.70	88.83	88.88
411211		88.78	88.81	88.81	88.81	88.27	88.12
411210		88.87	88.88	88.88	88.88	88.87	88.70
411212	48°C	88.82	88.85	88.70	88.85	88.83	88.88
411211		88.85	88.88	88.88	88.18	88.04	88.07
411210		88.88	88.87	88.88	88.88	88.44	88.88
411212	LUZ	88.50	88.17	87.87	87.88	88.88	72.48
411211	BLANCA	88.72	88.87	88.83	88.85	88.73	71.84
411210		88.85	88.12	88.33	87.84	88.73	72.18
411212	LUZ	88.80	88.83	88.38	88.37	88.28	88.88
411211	NEGRA	88.88	88.88	88.42	88.80	88.07	88.17
411210		88.81	88.42	88.33	88.42	88.12	88.38

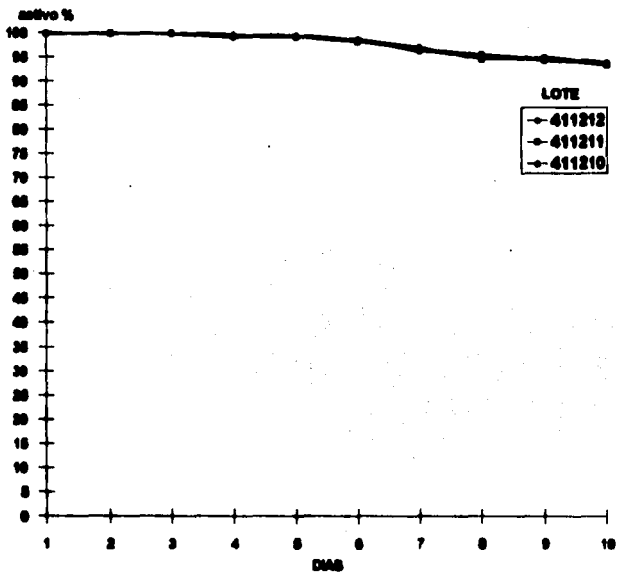
TABLA No. XIV RESULTADOS OBTENIDOS DE CICLAJE A 10 DÍAS, 24 X 24 hrs.

VALORACIÓN A 4°C



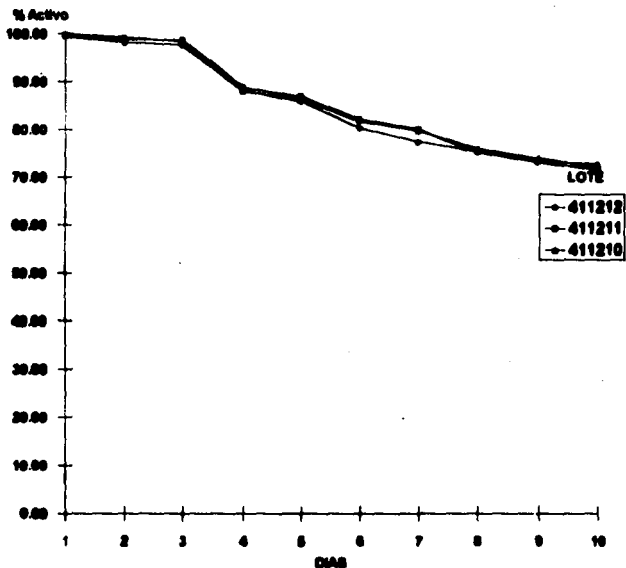
GRÁFICA No. 19 CONTROL DE PRINCIPIO ACTIVO vs. DÍAS

VALORACIÓN A 45°C



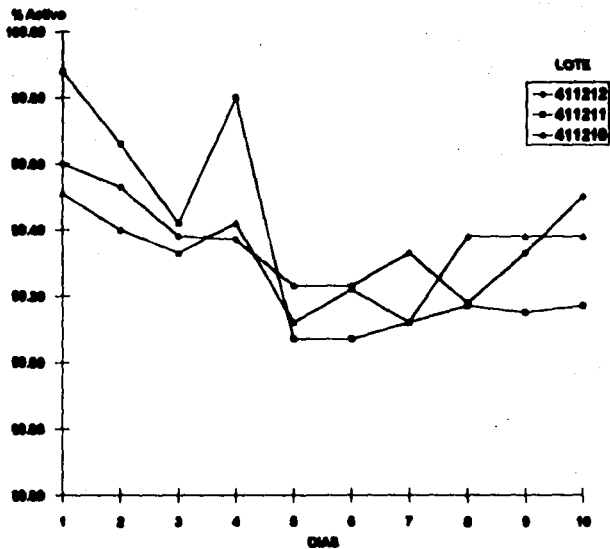
GRÁFICA No. 11 CONTROL DEL PRINCIPIO ACTIVO VS. DÍAS

VALORACIÓN LUZ BLANCA



**GRÁFICA No. 12. CONTROL DEL ACTIVO, SHAMPOO ANTICASPA
SOMETIDO A LUZ BLANCA.**

VALORACIÓN, LUZ NEGRA



GRÁFICA No. 13 CONTROL DEL ACTIVO, SHAMPOO ANTICASPA
SOMETIDO A LUZ NEGRA.

CAPITULO VII
DISCUSIÓN DE RESULTADOS

7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

De acuerdo a los resultados obtenidos en el desarrollo de éste proyecto como es la caracterización física, química y fisicoquímica del ketoconazol, se obtuvo que el principio activo a utilizar en esta formulación es de grado farmacéutico, ya que al realizar la identificación del principio activo contra un estándar de referencia a través de placas cromatográficas se tiene una mancha con un $R_f = 0.26$ similar al estándar de referencia $R_f = 0.279$. Y el análisis de los otros parámetros Rango de Fusión, Infrarrojo, Solubilidad, Pérdida al secado, Rotación Específica, Residuo de Ignición, Metales Pesados y Valoración; están dentro de los límites que establece la FEUM 5ª. ed.,(17)

Con respecto a su estabilidad física y química como se puede observar en la Tabla No. V el ketoconazol es inestable en medio ácido y básico, esto fue observado cualitativamente por medio de placas cromatográficas. El ketoconazol presenta 2 productos de degradación.

- a) 1- acetil -4 (4 hidroxifenil) piperazina. y
- b) Cis-2-(2-2(2,4 dclorofenil)-2-(1-H- Imidazol. 1-H metil) - 1,3-dioxolona - 4 H) metil tereftato;

Y debido a que no se cuenta con los estándares de cada uno de los productos de degradación, no se puede asegurar con exactitud cual producto se obtuvo al analizar el ketoconazol en condiciones : ácida y básica, teniendo solamente como resultado tentativo sus $R_{fA} = 0.9$ y $R_{fB} = 0.98$ y la aparición de los productos degradados.

En el estudio de compatibilidad fármaco-excipiente que se efectuó para elegir a aquéllos excipientes que fueran compatibles con el activo fueron los siguientes: Suavinol 30S, Suavidet L3S38, Suavinol CD, Croquet-L, PEG-150; los cuales no presentaron degradación alguna en contacto con el activo, observados a través de C.C.F..

Cada uno de los excipientes mencionados en el punto anterior fueron previamente analizados, elaborando para cada excipiente su técnica analítica (Ver anexos 1.2).

Después de seleccionar los excipientes y realizar sus análisis respectivos, se diseñó una fórmula tentativa, donde las cantidades de cada uno de los excipientes fue determinada a partir de los límites que se establecen para cada componente dentro de un Shampoo (4) realizando posteriormente combinaciones, incorporación del activo, hasta obtener una fórmula tentativa.

La fragancia propuesta floral-herbal fue a partir de una encuesta realizada con todo el personal que labora en el mismo laboratorio Protein.

La formulación presenta como tensoactivos : Suavinol 30s, Suavidet L3S38; Estabilizador de espuma : Suavinol CD; Activo : Ketoconazol; Conservador : Germall 118, Viscosante : PEG-150; Color : Rojo No. 3; Fragancia : Floral-herbal, Brillo : Croquet-L.

La estabilidad física que se llevó a cabo en la formulación final fue con los parámetros : apariencia, pH, viscosidad ; y probando el posible material de empaque para su conservación. Los resultados que se

obtuvieron presentados en la Tabla X, muestran que el análisis realizado antes de someter a estabilidad, no presenta cambios con respecto a los resultados obtenidos después de la estabilidad Tabla X, XI y XII, excepto la degradación del 30% observada en condiciones de Luz Blanca, más esto ya se preveía, debido a que el Ketoconazol es fotosensible (36), por ello es recomendable utilizar frascos de color opaco.

También se realizó la valoración como un control de análisis para la formulación con la finalidad de obtener una visión del perfil de estabilidad en la formulación obteniéndose un adecuado comportamiento debido a que no se observan cambios en su apariencia y el principio activo no se degrada más de un 10% en un lapso de 10 días.

CONCLUSIONES

1. El ketoconazol cumple el análisis de acuerdo a especificaciones.
2. El Ketoconazol presenta inestabilidad a condiciones ácidas y básicas, pero es estable a la oxidación.
3. En los estudios de preformulación se estableció la incompatibilidad del activo con : Nacarante C43 ; Suavinol LW ; Suavinol A 32 y Antil :
4. Se llevaron a cabo los controles analíticos respectivos para cada excipiente utilizado, no encontrándose desviación alguna.
5. En la etapa de formulación se estableció una formulación con 2 gr. de Ketoconazol.
6. En la etapa de formulación destacó la fragancia Floral-Herbal P881, la cual proporcionó una aceptación del 32.27 %.
7. En estabilidad física se concluye que la formulación es estable, porque los resultados obtenidos en su estudio de estabilidad física quedan dentro de sus límites de referencia y dado que su porcentaje de degradación no es mayor del 10 %.

10. SUGERENCIAS

- 1. Realizar un estudio de Estabilidad Acelerada, para verificar las conclusiones obtenidas en el presente estudio.**
- 2. Escalar la formulación propuesta con la finalidad de garantizar su reproducibilidad en condiciones de trabajo estándar.**
- 3. Validar el Método Análítico empleado en la valoración del principio activo dentro de la formulación propuesta.**

9. BIBLIOGRAFÍA

1. American Pharmaceutical Association, Handbook of Pharmaceutical Excipients, Washington, D.C., and the Pharmaceutical Society of Great Britain, Londres (1986), págs. 53-55, 81-89, 153-162, 173-175, 253-265.
2. AMFS, American Hospital Formulary Service, Drug Information 92., USA, 1992, pág. 2107-2109.
3. Balsam, M., and Sagarin, E., "Cosmetics Science and Technology.", vol. 3. Edited by John Wiley Sons., 2ª. ed., 1974. pp. 183-209.
4. Brauer, E.W., Opytko, D.L., and Burnett, C.M., "Journal Invest. Dermatol.", 47, 174 - 5 (1966).
5. Cade, P., "Formulating Shampoos with New Ingredients", Drug & Cosmetics and Industry, december, pp. 26-30 (1989).
6. Carson, J.C., "Deposition of Quaternary Compounds From Shampoo Systems Containing Amphoteric Surfactans", Drug & Cosmetic and Industry, may., pp. 30-34 (1990).
7. Cartensen, J.T., "Preformulation" in Modern Pharmaceutics by Banker S., and Rhodes CH.T., Ed. Marcel Dekker, Nueva York USA, (1990). Cap. 7.

8. Clarke., *Isolation and Identification of Drugs.*, Ed. Staff., 2^o ed. London., pág. 696, 697. 1986.
9. Clarke, T "Water-Soluble Cellulose Ethers For Hair Care Products"., *Drug & Cosmetic and Industry*, may, pp. 26-30 (1992).
10. Congreso Latinoamericano e Ibérico de Químicos Cosméticos., "Formulating C (14) - C (16) Alpha Oletin Sulfonates in High Foaming Shampoos"., *Soc. Quim. Cosm. A.C.*, Acapulco Guerrero. pp. 593-597. (1987).
11. Contreras, B., *La importancia de algunos conservadores en jaleas fijadoras para el cabello.*, Fac. de Quím.. 1980. pp. 45 y de la 52 a la 55.
12. Donald, A., "Hair Care Market: Ever More Segmentation"., *Drug & Cosmetic and Industry*"., april, pp. 32-42 (1987).
13. Donald, A., "Shampoos Remain Leader"., *Drug & Cosmetic and Industry*., december, pp. 18-22 (1980).
14. Donald, A., "Specialization, Therapy Reing in Hair Care Race"., *Drug & Cosmetic and Industry*"., april, pp. 30-37 (1988).
15. Duane, G., "Black Hair Care Products: New Formulating Conceptwith Silicones"., *Drug & Cosmetic and Industry*., november, pp.28-36 (1987).

16. Eyre, R.W., Burton, C.S., Callawat J. "Dandruff and seborrheic dermatitis". Medical Journal, V 45, N 12, pp. 769-790, 1964.
17. Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos., 5º. ed., 1966. pág. 731-732.
18. Fiess, F.E., and Hagen, A.T., "Preformulation" in *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, by Lieberman H.A. and Lachman L., 2º. ed., Philadelphia, U.S.A. pp. 171 - 185. (1966).
19. Flick, E. "Cosmetic and Toiletory Formulations", Edited by Noyes Publications., 2º ed., 1989. pp. 586-595.
20. Ford, G.P., Fair, P.M., Ive, F.A., "The response of seborrheic dermatitis to Ketoconazole.", Dermatol. Nov. (1984)
21. FDA. Stability Guidelines, Food and Drug Administration: Silver Spring, MD, 1987.
22. Giron, D., "Thermal analysis in pharmaceutical routine analysis", Acta Pharm. Jugosl., 40, 95-157. (1990).
23. Idson, B., "Estability Testing Emulsions", Drug & Cosmetic and Industry, December pp. 35-39. (1986).
24. Jacobson, H., et. al. "Preformulation Testing" in *Pharmaceutical Dosage forms Tablets* Lieberman H.A. and Lachman L., vol. 1, 2º. ed. New York, U.S.A. Capitulo 1, (1986).

25. Keipert, S., and Hildebrandt, S., "Interactions between macromolecular adjuvants and drugs". Part. 28., Pharmazie, 45 (2), 111-116 (1990.)
26. Kilgman, A.M., J. Soc. Cosmet. Chem. 26., (1975), 273-580.
27. Lachman, L., Lieberman, H., "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy". Edited by Lea Fabiger. Third edition, 1986.
28. Metzgrin, A., "Manual du savonnier", 2^e. ed., Paris, pp. 7 (1946).
29. Okamoto, K., Hasegawa, A., and Urakubo, G., Eisei Kagaku, "The epidemiology of the seborrheic dermatitis", Medical Journal 13, 323, (1967).
30. Oliver, R., The Dandruff Story., Centr. Afr. Journal Med. (Zimbabwe), 28 (1), pp. 22-3, (1982).
31. Opydyke, D.L. , Burnett, C.M., and Brauer, E.W., "In Vitro blastogenic response of Lymphocytes in pityriasis capitis and dermatitis seborreica using PHA- mitosen, *Pityrosporum ovale* and bacterial". Cosmet. Toxicol. 5, 321, (1967).
32. Perron, J., Dandruff Studies., Ctr. Med. Chirurg. Bligny. Brils Sous Forges., Gazette Medicale, FDrance. V83, No. 6, pp. 57-58, (1986).

33. Pineda, R., "Estudios de Preformulación para establecer formulaciones de una solución inyectable de furosemda., F.E.S., Zaragoza., 1991.
34. Poucher, W.A., "Perfumes, Cosmetic & Soaps"., vol. 3, Edited by Chapman and Hall., 2ª ed., 1984. pp. 105-132.
35. Prestley, G.C., Brown, J.C., "Acute toxicity of zync pyrithione to human to human skin cells in vitro"., Acta Derm. Venereol Stockh. 60 (2) pp. 145-48, (1980).
36. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, 39ª. ed., 1993. pág. 1029.
37. Ravin, L.J., "Preformulation" in Remington's Pharmaceuticals Sciences., by Philadelphia College of Pharmacy and Science. Ed. Mack Publishin Company, Pennsylvania., U.S.A., (1965). Capitulo 78.
38. Scott, M., "Shampoo Innovation Via A. New Surfactant"., Drug & Cosmetic and Industry, april, pp. 38-42 (1988).
39. Schoenberg, T., "Formulating Mild Ethnic Shampoos Conditioners"., Drug & Cosmetic and Industry, november, pp. 40-48 (1987).
40. The United States Pharmacopoeia XXII. Mack Publishing Co.,1990. pp. 747-749.

41. Congreso Latinoamericano e Ibérico de Químicos Cosméticos. Memorias I. Plática sobre el Control Microbiológico de Cosméticos.. Acapulco Guerrero, 1987. pp. 181 - 194.
42. Wells J., "Pharmaceutical Preformulation: the physicochemical properties of drug substances", Ed. by John Wiley Sons., New York. U.S.A., pp. 215-219. (1988).
43. Wilkinson, J., Moore, R., "Cosmetología de Harry.". Ediciones Díaz de Santos, S.A. , 1990. pág. 439-474 y 475-520.
44. William, C., "Clinical Safety and Efficacy Testing of Cosmetics.", vol. 8, Edited by Marcel Dekker, Inc. New York and. 1990. pp. 107-114.

GLOSARIO

CASPA

Acumulación de escamas de piel muerta en el cuero cabelludo. Puede estar asociada con resequedad de la piel o ser parte de un problema común de la piel; la dermatitis seborreica.

CORNEOCITOS

Son las células que se desprenden como una excesiva descamación del estrato corneo, de la piel del cuero cabelludo.

COSMÉTICO

Preparaciones que se elaboran utilizando productos naturales, químicos o biológicos con apego a normas científicas, destinados a fines estéticos y/o protección exterior del cuerpo humano.

DERMIS

Capa de tejido conector, debajo de la epidermis, que contiene los vasos sanguíneos, los nervios, las glándulas y los folículos pilosos.

DERMATITIS

Inflamación de la piel enrojecimiento, sensación de calor, prurito y en los casos más severos aparición de pápulas ó ampollas. Puede deberse al contacto con sustancias irritantes o como resultado de una sensibilidad alérgica.

EPIDERMIS

Capa exterior de la piel, no contiene vasos sanguíneos y está formada por varias capas de células.

ESTRATO CORNEO

Es la capa externa de la epidermis.

FOLÍCULO PILOSO

Canal profundo y estrecho, tipo tubo desde donde crece el cabello. Las aberturas de los canales en la superficie de la zona son los poros.

GRASAS DE LA PIEL.

Mezcla de materiales dentro de la piel, que se derivan de las glándulas sebáceas y en parte del metabolismo de las células epidérmicas.

INFLAMACIÓN

La reacción de cualquier tejido viviente ante una herida, enrojecimiento, calor, hinchazón, dolor y prurito.

La inflamación de la piel se llama dermatitis.

JABÓN

Un agente limpiador hecho de grasa animal o vegetal, más un álcali y agua.

LUBRICANTE

Una sustancia resbalosa que se usa para reducir la fricción entre dos objetos a fin de que esos objetos se puedan mover más fácilmente uno sobre el otro.

MUSCULOS ERECTORES DEL PELO

Están en casi todos los folículos pilosos del cuerpo, se encuentran firmemente adheridos al folículo, hacia su parte media y base, por un extremo, y por el otro se insertan y sujetan en las capas superficiales de la piel. Su contracción hace que los pelos se pongan erectos o se ericen. Son músculos involuntarios que están bajo el control del sistema nervioso autónomo. Los músculos erectores activan las glándulas sebáceas, lo que por el otro lado explica la relación existente entre las alteraciones nerviosas y algunos estados seborreicos.

PAPILA PILOSA O DÉRMICA.

Es una protuberancia de la piel que está situada hacia el tejido subcutáneo, precisamente en el fondo del canal folicular. Tienen forma rugosa y está ricamente provista de nervios y vasos sanguíneos; es el órgano donde se origina el pelo.

QUERATINA.

Es una proteína flexible, durable y resistente, formada por células de la piel, la contienen el cabello y las uñas a través de un proceso llamado queratinización. El cabello, las uñas y la capa externa de la epidermis están compuestas de diferentes tipos de queratina.

SAPONIFICACIÓN

Una reacción de la grasa animal o vegetal que la transforma en un álcali y agua. El jabón y la glicerina son los productos de una reacción de saponificación.

PSORIASIS.

Enfermedad de la piel que se manifiesta por manchas y descamación.

PITIRIASIS.

Dermatosis en que cae la piel formando escamas menudas.

HEBRA PILOSA.

Comúnmente llamada cabello, formada por cadenas de moléculas de queratina unidas entre si por ligaduras azufradas llamadas puentes disulfuros, los cuales son sumamente sensibles.

TRICORREXIS

O fragilidad capilar es la que sufre una hebra pilosa cuando se daña, por agentes internos o externos a ella.

TENSIÓN SUPERFICIAL

Es una propiedad de los líquidos que los distingue de los gases. En el seno de un líquido, las moléculas se atraen entre sí. Estas fuerzas de atracción, que son una combinación de las fuerzas electrostáticas, están en equilibrio, en la superficie del líquido, estas fuerzas no están balanceadas, ya que no hay moléculas de líquido en la parte superior. La resultante es una fuerza perpendicular a la superficie del líquido, por la acción de esta fuerza tiende a contraerse.

TENSIÓN INTERFACIAL.

Cuando dos líquidos no miscibles se ponen en contacto aparece una interfase. Las fuerzas de atracción que actúan en las moléculas de la interfase de los líquidos no están balanceadas, con el consiguiente desarrollo de una tensión interfacial.

VISCOSIDAD

Un término utilizado para describir las características de fluidéz de un producto.

ANEXO 2

PROD	DESCRIP	SOLUBIL	pH		PUNTO DE FUSIÓN		NITROGENO		VISCOSIDAD		INDICE DE ACIDEZ		INDICE DE SAPONIFICACION		SOLIDOS		CENIZAS		PUNTO ISOIONICO		MICROBIOLOGIA (cps)		ANTIBACTERIANO			
			E	T	E	T	E	T	E	T	E	T	E	T	E	T	E	T	E	T	E	T	E	T	E	T
CROQUAT-L	LIQUIDO VISCOSO. AMARILLO AMBAR. OLOR CARACTE RISTICO	INSOLUBLE EN AGUA, ALCOHOL ABSOLUTO	500	400 55			58%	45 A 60 %							44 30 %	40 % MI NI MO	28%	55 % MA XI MO	102	100 e 120	ME NO S DE 100					
GEMMALL 115	POLVO FINO. BLANCO INODORO	FACILMENTE SOLUBLE EN AGUA, ALCOHOL AL 5% INSOLUBLE EN LÍQUIDOS	7.47	8 A 8	151 A 150 Cº	SE DES CO MI PO NE A 150º	28.9 %	26.5 e 15																	PO SITI VO	ANTI MICR OBIA NO
PEG 150 DRESTEARATO	SOLIDO BLANCO OLOR CARACTE RISTICO. LIBRE DE MATERIA EXTRAÑA	SOLUBLE EN AGUA METANOL Y CLOROFORMO	3.47	25 A 35	52º A 50º	53º A 50º			3100 cps	3000 A 6000 cps	430 36	3.0 e 9.0	145 75	140 30												

E = EXPERIMENTAL T = TEORICO

TABLA No. XIV ESPECIFICACIONES DE MATERIAS PRIMAS