



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

12
by

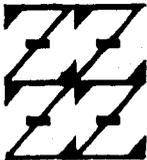
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

DESARROLLO DE UNA FORMULACION ESTABLE:
KETOCONAZOL CREMA AL 2%.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
JUANA CRUZ MARTINEZ

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



LO HUMANO ES
DE NUESTRA REFLEXION

MEXICO, D. F.

NOVIEMBRE DE 1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES *ZARAGOZA***

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Q.F.B. MAURO ARRIETA SANCHEZ.
VOCAL: Q.F.B. ESPERANZA JIMENEZ CASTAÑEDA.
SECRETARIO: Q.F.B. FRANCISCA ROBLES LOPEZ.
1er. SUPLENTE: Q.F.B. Ma. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ
2o. SUPLENTE: Q.F.B. GUILLERMINA ROJAS FERNANDEZ.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

**GRUPO INDUSTRIAL FARMEX S.A. DE C.V.
CORPORACION FARMACEUTICA**

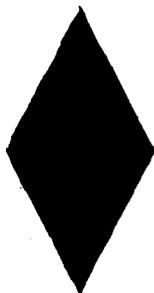
DIRECTOR DEL TEMA: Q.F.B. Ma. ESTHER HERNANDEZ JIMENEZ.

ASESOR DEL TEMA: Q.F.B. ESPERANZA JIMENEZ CASTAÑEDA.

SUSTENTANTE: Q.F.B. JUANA CRUZ MARTINEZ.

**CON TODO EL AMOR DEL MUNDO, PARA LA MUJER QUE AYER, HOY Y
SIEMPRE, FUÉ Y SEGUIRA, SIENDO MI EJEMPLO A SEGUIR.**

MI QUERIDA Y VENERADA MADRE †



UNA SILLA VACIA

Hoy vemos la silla de nuestros seres queridos vacía, pero sentimos como las vibraciones del amor, de las enseñanzas, de los valores que fueron suyos, siguen con nosotros.

La silla, es en realidad, continúa llena de recuerdos porque:

- ❖ Cuando estamos exhaustos y necesitamos fuerzas, los recordamos.
- ❖ Cuando nos sentimos tristes y perdidos, los recordamos.
- ❖ Cuando sentimos alegría, los recordamos.
- ❖ Cuando tenemos decisiones difíciles de tomar, los recordamos.
- ❖ Cuando transformamos sueños que eran suyos, los recordamos.

En cuanto nosotros vivamos, ellos también vivirán porque ellos son parte de nosotros.

PARA TI MAMA CON TODO MI AMOR.

AGRADECIMIENTOS:

A ti señor, mi Dios:

Gracias, por la gran fortuna de haberme concedido nacer en el seno familiar que me escogiste, gracias por el don más grande que me diste, que es la vida, por esos padres maravillosos, a quien les debo este triunfo, por mis hermanos y amigos . Gracias Señor, por que la culminación de está meta, te la debo a tí, que fuiste quien puso los elementos, las personas y las circunstancias que me permitieron llegar culminar este logro. Gracias, mi *DIOS*.

A mis maravillosos padres:

Gracias, por todo el apoyo, comprensión y dedicación que de ustedes recibí; gracias por haber estado a mi lado en los momentos más difíciles de mi vida; por haber compartido conmigo, mis triunfos y fracasos y por darme la completa seguridad de que siempre estarán a mi lado.

A ti mamita, en especial, gracias, porque fuiste y serás el sostén de mi vida, gracias, por tantas noches de desvelos, que pasaste a mi lado. Gracias, porque fuiste y serás el ejemplo a seguir, y este triunfo, que tanto anhelaste, quiero ofrecértelo, es por ti y para ti. Te amo mamita y a pesar de que nunca supe expresártelo abiertamente, quiero aprovechar estás líneas para decirte que te quiero, por ser quien fuiste y como fuiste. Gracias, por las reprimendas que en su momento recibí, por que gracias a ellas, superé muchas cosas, que me ayudaron a superarme cada día más.

Gracias, por que sé, que aunque hoy ya no estas a mi lado para compartir este triunfo, estoy segura que desde donde quiera que estés, lo verás llena de felicidad y de orgullo, por que fué lo que siempre anhelaste, y aunque Dios ya no me dió tiempo para ofrecerte este logro en vida, te lo dedicó hoy a ti, con todo mi amor. **Te amo mamita.**

A ti papito, por ese amor que durante toda mi existencia me has dado, por tu gran apoyo, comprensión y ternura, por que sé perfectamente que sin ello, nada hubiera sido posible. Gracias, por ese estímulo que día con día infundiste en mí; y sobretodo, gracias, por que hoy que ella ya no está con nosotros sigues al frente, infundiéndonos valor, esperanza y fuerzas para seguir adelante. Quiero decirte también, que siempre fuiste, has sido y serás el mejor padre, a quien admiró por esa gran dedicación y amor que siempre demostraste a mi madre, a mí y a mis hermanos. Te admiró papá, y quiero que sepas que estoy orgullosa de ser tú hija, y quiero ofrecerte este triunfo, que también es tuyo. **Te amo papá.**

A mis queridos hermanos:

A Juan Carlos, Alejandro y Mary Trini, quiero darles las gracias a ustedes mis queridos hermanitos, por todo el apoyo que de ustedes recibí, por los momentos felices que juntos compartimos, por el apoyo, paciencia y comprensión, que siempre recibí de ustedes, por que sé que siempre contaremos unos con otros. Gracias, por que sobre todo en los momentos más difíciles de nuestras vidas, han demostrado que tienen la entereza y fuerza necesaria para salir adelante, por eso quiero expresarles mis más sincero agradecimiento a Dios por habérmelos dado como hermanos; me siento orgullosa de

ustedes y creo que ni la riqueza más grande del mundo, se puede comparar con la fortuna de los hermanos y los padres que Dios me dio. Gracias pequeños.

También quiero darte las gracias, a ti Lola, por el apoyo que nos has brindado, cuando más lo necesitamos y por el amor que le brindas a mi hermano, por esto y muchos otros detalles te has ganado un lugar muy especial en nuestra familia, eres ya una parte importante de ella. Gracias, por las atenciones y cuidados que me has dado.

En especial, a ti Mary, porque más que mi hermana siempre has sido esa amiga que ha estado a mi lado en los momentos buenos y malos, compartiéndolo todo, unidas por ese gran ejemplo que mi madre nos heredó. Gracias.

Al amor de mi vida:

Pedro A. , con todo mi amor quiero darte las gracias por todos los momentos felices que a tú lado he pasado, por que junto a ti conocí lo que es el verdadero amor, por que en ti no sólo he tenido a mi compañero, sino también a mi amigo. Gracias, por todo el apoyo, comprensión, paciencia, que me has brindado. Por que este logro es tuyo también, porque en esta tesis has invertido junto conmigo gran parte de tú tiempo, por eso quiero decirte, *es nuestra*. Gracias, por todo tú amor. Te amo.

A mis grandes amigos.

Pedro A., Jaime, Mary Trini, María Esther, Micaela, Angi, a quienes quiero darles las gracias, por haberme

demostrado que es posible encontrar a un verdadero amigo. Gracias por el apoyo que me brindaron en los momentos más difíciles de mi vida, por que cuando creí que todo estaba perdido, que me encontraba completamente sola, sin el apoyo de mi mejor amiga, que fué mi madre, estuvieron ahí dándome valor y ánimo para salir adelante. En especial a Pedro A., Jaime, Micaela y mi hermana, quienes me infundieron el valor que me faltaba, gracias por que sin ustedes no se hubiera logrado esto. En especial, a ti Micaela, porque a pesar de la distancia, sigues pendiente de tú amiga, y me demuestras que la amistad que nos une va más allá de todo.

A mis compañeros y amigos:

A mis compañeros de toda la vida, Martha A., Paty, Luis, Gaby, Chela, Micaela, Ely, etc., con quienes compartí momentos muy importantes de mi vida; gracias por el apoyo que en su momento me brindaron y por la alegría y las diabluras que juntos compartimos.

Mi más sincero agradecimiento a Corporación Farmacéutica, en especial, a la Q.F.B Ma. Esther Hernández Jiménez, por el apoyo, dedicación y empeño que me brindó, y por que no sólo conocí a la directora de mi Tesis, sino a una gran amiga, gracias por los momentos felices y dolorosos que pasaste a mi lado.

Quiero agradecer también a la Q.F.B. Esperanza Jiménez Castañeda, por la asesoría que me brindó para hacer posible la realización de este trabajo, gracias, por la experiencia que dentro y fuera del aula me transmitió.

Gracias, a mis maestros de toda la vida, porque a ellos les debo haber llegado al término de esta meta, a mi querida FES Zaragoza, en cuyas aulas pase momentos muy gratos, y en las cuales logré culminar mi formación profesional.

TABLA DE CONTENIDO

	INTRODUCCION	1
1.	FUNDAMENTACION DEL TEMA.	3
1.1.	MONOGRAFIA DEL PRINCIPIO ACTIVO	3
1.1.1	PROPIEDADES FISICOQUIMICAS	3
1.2	ACTIVIDAD	7
1.2.1	ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA	7
1.2.2	MECANISMO DE ACCIÓN	10
1.2.3	FARMACOCINETICA	13
1.2.4	ADMINISTRACION Y DOSIS	14
1.3	DESARROLLO FARMACEUTICO	16
1.3.1	DEFINICION	16
1.3.2	ETAPAS EN EL DESARROLLO DEL MEDICAMENTO	16
1.4	EMULSIONES	23
1.4.1	DEFINICIONES	23
1.4.2	TEORIA DE LA EMULSIFICACION	24
1.4.3	FORMACION DE EMULSIONES	26
1.4.4	ESTABILIDAD DE EMULSIONES	35
1.4.5	CONTROL DE CALIDAD Y ANALISIS DE LA EMULSION	36
1.5	SEMISOLIDOS	38

1.5.1	FORMAS FARMACEUTICAS	38
1.5.2	FORMULACION DE CREMAS	41
1.5.3	PROCESO	46
1.6	VALIDACION	49
1.6.1	DEFINICION	49
1.6.2	IMPORTANCIA DE LA VALIDACION	50
2.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	54
3.	OBJETIVOS	56
4.	HIPÓTESIS	58
5.	MATERIAL, EQUIPO Y REACTIVOS	59
6.	METODOLOGÍA	63
7.	RESULTADOS	72
7.1	ESTUDIOS DE PREFORMULACION	72
7.1.1	CARACTERIZACION DEL PRINCIPIO ACTIVO	72
7.1.2	DEGRADACION DEL PRINCIPIO ACTIVO A 60° C (TEMPERATURA CONTROLADA)	72

7.1.3	ESTUDIOS DE COMPATIBILIDAD FARMACO- EXCIPIENTE	72
7.2	FORMULACION	74
7.2.1	DETERMINACION DE LA CONCENTRACION DE LA BASE 1 Y DE LA BASE 2	74
7.2.2	AJUSTE DE HLB A LAS FORMULACIONES QUE MEJOR COMPORTAMIENTO PRESENTARON	75
7.3	DESARROLLO DE UN METODO INDICATIVO DE ESTABILIDAD PARA IDENTIFICAR Y CUANTIFICAR KETOCONAZOL COMO PRINCIPIO ACTIVO	76
7.4	VALIDACION	77
7.4.1	PRECISION Y REPRODUCIBILIDAD	77
7.4.2	ANALISIS DE VARIANZA PARA LA PRECISION Y LA REPRODUCIBILIDAD	77
7.4.3	ESPECIFICIDAD DEL METODO	78
7.4.3	EXACTITUD DEL METODO	78
7.4.4	LINEALIDAD DEL SISTEMA	79
7.4.5	LINEALIDAD DEL METODO	81
7.5	REPORTE DE PRUEBAS DE ESTABILIDAD ACELERADA	83
8.	DISCUSION DE RESULTADOS	87

9.	CONCLUSIONES	92
10.	BIBLIOGRAFIA	94

INTRODUCCION

El alto índice de enfermedades micóticas, a generado la necesidad de incrementar el número de formulaciones existentes para atacar este problema, debido a ésto surge la necesidad de desarrollar un nuevo producto de alta calidad que sea competitivo en el mercado.

Se pensó en emplear **Ketoconazol** como principio activo, por ser un fármaco de amplio espectro, que actúa contra una gran variedad de dermatofitos, levaduras, hongos dimórficos, hongos diversos, eumicetos, actinomicetos y ficomicetos. Su efecto fungistático se debe a la inhibición de la biosíntesis de *ergosterol* y otros esteroides, alterando la permeabilidad de la membrana celular del hongo, dando como resultado una pérdida de elementos celulares esenciales. El deterioro de los organelos subcelulares del hongo se relaciona también, con la inhibición de la síntesis de triglicéridos, fosfolípidos y la peroxidasa, dando como resultado el aumento en las concentraciones intracelulares tóxicas de peróxido de hidrógeno.

Después de conocer las propiedades del fármaco, se evaluó, cuál era la forma farmacéutica más apropiada, como pudimos saber, actualmente, en el mercado se encuentran cremas, tabletas, óvulos, geles y shampoos. Se determinó que una

crema, como forma farmacéutica de aplicación tópica, era la más adecuada, por lo que se procedieron a realizar los estudios de preformulación y formulación que darían origen a Ketoconazol crema al 2%, la cual tiene como finalidad ser usada para aplicación tópica en el tratamiento de las infecciones por dermatofitos en la piel.

Se pensó en obtener una crema, con la mínima cantidad de excipientes, pero de la mejor calidad. Así mismo, se realizó el desarrollo y la validación de un método analítico adecuado que pudiera dar mayor confiabilidad a la evaluación del contenido del activo en el mismo. Hoy en día es muy importante contar con métodos analíticos validados, ya que éstos nos proporcionan una mayor confiabilidad de nuestros resultados en menor tiempo.

Durante el desarrollo del presente trabajo, se comprobó que es posible obtener productos de alta calidad que cumplan con las expectativas de competencia en el mercado, para de esta manera lograr obtener un nuevo producto que mediante su impacto en el mercado, permita a la empresa que facilitó los recursos para la elaboración del mismo, aumentar su competitividad y lograr su propio crecimiento a mediano plazo.

1. FUNDAMENTACION DEL TEMA

1.1 MONOGRAFÍA DEL PRINCIPIO ACTIVO

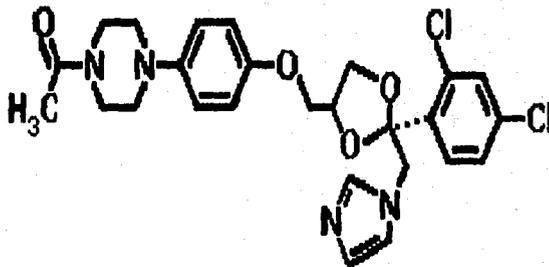
1.1.1 PROPIEDADES FISICOQUIMICAS

a). Nombre común: KETOCONAZOL

b). Nombre químico: 1-acetil-4-(4-(2,4-diclorofenil)-2-(1-H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxil)-fenil)-piperazina.

c). Fórmula condensada: $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$

d). Fórmula desarrollada:

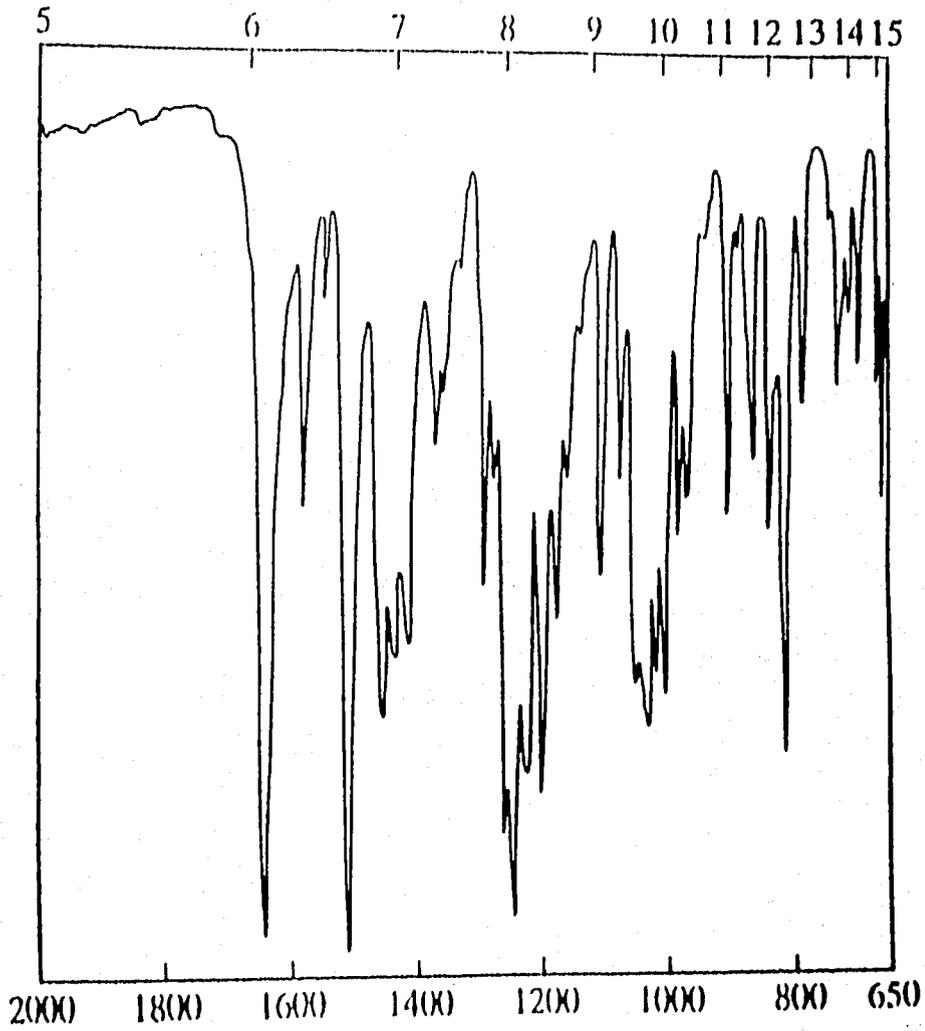


e). Peso Molecular: 531.4

- f). Apariencia: Polvo microcristalino de color blanco o ligeramente cremoso inodoro.
- g). Intervalo de fusión: 145-149° C, aplicando el método del tubo capilar.
- h). Solubilidad: Prácticamente insoluble en agua, soluble 1 en 54 de etanol, 1 en 2 de cloroformo y 1 en 9 de metanol; muy ligeramente soluble en éter.
- i). Espectro de I.R. Los picos principales en pastillas de Bromuro de Potasio, se encuentran a: 1507, 1640, 1240, 1258, 1200, 1221 cm⁻¹. (Ver Figura 1.)
- j). Espectro de U.V.

	LONGITUD DE ONDA (nm)	E _{1%} 1.1 cm
En ácido acuoso	269	26
En álcali acuoso	287	29
Metanol	244	280
	286	32

FIG. 1. ESPECTRO DE INFRARROJO DE KETOCONAZOL



k). Identificación por Cromatografía en Capa fina.

Sobre una placa de sílica gel HF254 de 20X20 cm. y de un espesor de 0.25 mm, se depositan 100 µl de una solución muestra de 1 mg de principio activo por analizar, en 1 ml de metanol y 100 µl de una solución a la misma concentración, pero conteniendo sustancia de referencia.

FASE DE ELUCION:

Mezcla de hexano:acetato de etilo: metanol :agua:ácido acético glacial (42:40:15:2:1).

La cámara de Cromatografía se satura con la mezcla del solvente de elución durante un lapso de 30 minutos. Se saca la placa, se seca con aire caliente y se revela con luz U.V. a 254 nm, se observa una sola mancha en la muestra, de contorno bien definido y un Rf semejante al de la sustancia de referencia, el cual es aproximadamente de 0.10.^{1,2}

1.2 ACTIVIDAD

1.2.1 ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

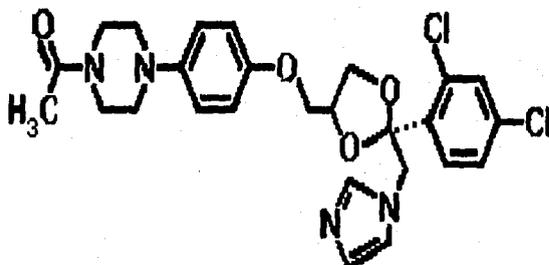


FIG. 2: FORMULA ESTRUCTURAL DEL KETOCONAZOL

El Ketoconazol (FIG. 2) es un compuesto del tipo Imidazol relacionado estructuralmente con otros agentes antimicóticos, tales como Imidazol y Econazol. en estudios IN VITRO este ha demostrado que tiene un amplio espectro de actividad antimicótica, incluyendo: dermatophytos, levaduras, hongos dimórficos, eumicetos, actinomicetos y algunos ficomicetos y otros hongos. En estudios experimentales hechos en animales, este fue efectivo contra otras infecciones por dermatophytos, Candidiasis de tipo superficial y sistémica, Coccidiomicosis, Blastomycosis, Histoplasmosis y algunos casos de Criptococosis.³ Los estudios IN VITRO demostraron que el Ketoconazol actúa contra un amplio rango de hongos (TABLA Y).

TABLA I. ACTIVIDAD IN VITRO DE KETOCONAZOL

ORGANISMO:	NUMERO DE PRUEBAS	RANGO DE CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA (µg/ml)
DERMATOPHYTOS:		
<i>Microsporum canis</i>	24	0.1- 64.0
<i>Microsporum audouini</i>	4	2.0- 64.0
<i>Microsporum gypseum</i>	9	0.1- 64.0
<i>Microsporum cookei</i>	1	1.0
<i>Microsporum mentagrophytes</i>	24	0.1- 20.0
<i>Microsporum rubrum</i>	75	10-5-128.0
<i>Microsporum ajelloi</i>	1	1.0
<i>Microsporum schoeniei</i>	1	1.0
<i>Microsporum tonsurans</i>	35	0.25-16.0
<i>Epidermophyton floccosum</i>	23	0.1- 8.0
LEVADURAS:		
<i>Candida albicans</i>	472	0.02 - 80.0
<i>Candida tropicalis</i>	45	0.10 - 64.0
<i>Candida pseudotropicalis</i>	2	25.0 - 50.0
<i>Candida guilliermondii</i>	4	0.4 - 50.0
<i>Candida krusei</i>	14	0.2 - 3.1
<i>Candida parapsilosis</i>	18	0.2 - 64.0
<i>Candida stellatoidea</i>	1	0.8
<i>Candida neoformans</i>	39	0.1 - 32.0
<i>Candida glabrata</i>	124	0.8 - 64.0
<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>	1	0.1
<i>Trichosporon cutaneum</i>	1	0.1
HONGOS DIMORFICOS:		
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	26	0.1 - 2.0
<i>Coccidioides immitis</i>	40	0.1 - 1.8
<i>Histoplasma capsulatum</i>	26	0.1 - 0.5
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	15	0.002 - 0.1
EUMICETOS:		
<i>Acremonium falciforme</i>	1	10.0
<i>Madurella grisea</i>	1	0.1
<i>Madurella mycetomi</i>	1	0.1
<i>Petriellidium boydii</i>	23	0.1-4.0

TABLA I. ACTIVIDAD IN VITRO DE KETOCONAZOL... continuación

ORGANISMO:	NUMERO DE PRUEBAS	RANGO DE CONCENTRACION MINIMA INHIBITORIA (µg/ml)
ACTINOMICETALES:		
<i>Actinomadura madurae</i>	2	10.0-25
<i>Nocardia esteroides</i>	1	1.0
<i>Nocardia brasiliensis</i>	1	32.0-10
<i>Nocardia cavea</i>	1	1.0
<i>Streptomyces</i> sp	1	10.0
FICOMICETOS:		
<i>Absidia corymbifera</i>	1	1
<i>Rhizopus nigricans</i>	1	100
<i>Saprolegnia</i> sp	1	1
HONGOS VARIOS:		
<i>Aspergillus flavus</i>	2	1
<i>Aspergillus fumigatus</i>	55	1-100
<i>Aspergillus glaucus</i>	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i>	1	1
<i>Aspergillus niger</i>	6	1-16
<i>Aspergillus terreus</i>	3	1
<i>Aspergillus</i> spp	1	5.5-100
<i>Geotrichum candidum</i>	1	1
<i>Piedraia hortai</i>	1	0.1
<i>Sporothrix schenckii</i>	23	0.1
Dematiacious fungi	29	0.1- 64

En estudios comparativos IN VIVO con Miconazol y otros derivados de Imidazol, el Ketoconazol fue cuantitativamente menos activo; sin embargo, esta actividad relativamente baja del fármaco de algunas pruebas IN VITRO, no se reflejan IN VIVO. Adicionalmente, los resultados

cuantitativos de las concentraciones inhibitorias mínimas con Ketoconazol pueden variar dependiendo de factores tales como: medio de cultivo, tamaño del inóculo, temperatura y duración de la incubación y fase de crecimiento de los hongos. Así mismo, el Ketoconazol tiene actividad **IN VITRO** contra microorganismos Gram-positivos tales como ***Staphylococcus aureus*** o Epidermidis y Enterococos, ***Streptococcus sp***; pero es menos activo que el Miconazol ⁹.

El Ketoconazol también es activo **IN VITRO** contra algunos parásitos. Por lo tanto, a concentraciones de 10 a 15 µg/ml, fue altamente activo contra ***Leishmania tropica*** en el humano.^{6,7}.

1.2.2 MECANISMO DE ACCIÓN.

Los fármacos antimicóticos interfieren con el ciclo de vida normal, inhibiendo el crecimiento de una o varias entidades celulares vitales. Los efectos de estos agentes se reflejan en alteraciones de patrones de crecimiento, diferenciación, transformación y viabilidad del hongo. Las entidades sub-celulares que pueden ser afectadas reversible o irreversiblemente son: la pared celular, membrana plasmática, núcleo, mitocondria, microtúbulos, ribosomas, membrana intracelular y peroxisomas. los daños a algunos de estos organelos afecta la función celular en general.

El KETOCONAZOL, actúa sobre las células afectadas y lo manifiesta con la salida de iones potasio ^{5,6}, ya que se provoca una interposición de los imidazoles con la biosíntesis de lípidos en la célula fúngica,

especialmente con la síntesis de esteroides. Los esteroides son compuestos de múltiples membranas biológicas, una alteración en la composición y cantidad de esteroides afectan la estructura y función celular, principalmente del ergosterol ^{7,8}.

Van del Bossche y colaboradores mencionan que a concentraciones bajas el KETOCONAZOL, inhibe la incorporación del acetato (C¹⁴) del Ergosterol en *Candida albicans*. Esta inhibición coincide con el acúmulo del metal estrellado (C¹⁴) originando cambios de la permeabilidad e inhibición del crecimiento fungal, así como también influye en la biosíntesis de triglicérido 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 peroxidasas y oxidasas. De forma simultánea, aumenta la actividad catalana. Este aumento es interpretado como una reacción defensiva para mantener niveles normales de peroxidasa intracelular.

Con dosis mayores de 5 µg/ml de KETOCONAZOL continua la producción de H₂O₂ NADH -dependiente (peróxido de hidrógeno-Nicotinadeninucleótido reducido), mientras que la catalana 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 orgánulos (mitocondrias, aparato de Golgi, ribosomas, lisosomas y centriolos).

Estas alteraciones ocurren después de exponerlos a concentraciones mayores de 50 µg/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 citoplásmico degradado y permite que el KETOCONAZOL penetre e interfiera con el ácido ribonucleico (RNA) y deteriore el metabolismo celular (aumento de peroxidasas bloqueando la actividad del citocromo-C-oxidasa de las membranas mitocondriales de *Candida albicans* y la degeneración lisa del citoplasma llevando consigo a la necrosis celular ^{3,9}.

1.2.3 FARMACOCINETICA.

a). ABSORCION Y DISTRIBUCION:

La disolución del KETOCONAZOL requiere de un medio ambiente ácido, se absorbe por todas las vías incluyendo la digestiva, y en el hombre se produce el pico de concentración plasmática alrededor de las dos horas, después de la ingestión, y con la dosis usual de 200 mg, dicho nivel máximo es de 3 a 4 µg/ml. En la sangre el KETOCONAZOL está combinado con las proteínas plásticas en un 85%.

El fármaco se distribuye por todos los órganos, pero especialmente en el hígado, glándulas suprarrenales, piel y tejido subcutáneo. Pasa al líquido cefalorraquídeo, pero en concentración menor que en el plasma sanguíneo. atraviesa poco la placenta y pasa en escasa cantidad a la leche materna ⁸.

b). DESTINO Y EXCRESION:

El índice de eliminación del KETOCONAZOL parece depender de la dosis; la vida media es de unos 90 minutos después de una dosis de 200 mg; pero aumenta a casi 4 horas cuando se administran 800 mg. en la orina aparece una mínima cantidad de droga inalterada, y el metabolismo tiene lugar en el hígado. El KETOCONAZOL puede competir

con la ciclosporina a nivel del metabolismo hepático e incrementa las probabilidades de nefrotoxicidad como consecuencia del agente inmunosupresor. la inducción de las enzimas microsomales hepáticas mediante la rifampicina acelera la depuración metabólica del KETOCONAZOL ^{7,9}.

1.2.4 ADMINISTRACION Y DOSIS:

El KETOCONAZOL es el primer antibiótico eficaz en el tratamiento de las micosis sistémicas que puede administrarse por vía bucal. se toma una sola dosis al día de 200 a 400 mg junto con los alimentos. Este agente es bien absorbido y distribuido, sin embargo, sus concentraciones en el sistema nervioso central son bajas a menos que se administren dosis considerablemente mayores (hasta 800 mg al día). La dosificación diaria suprime las infecciones por Cándida de la boca o de la vagina en una o dos semanas y la dermatofitosis de tres a ocho semanas. Los niños inmunodeficientes con Candidiasis mucocutánea mejoran siguiendo el tratamiento durante cuatro a diez meses.

El KETOCONAZOL en dosis de 200 a 600 mg/día, en forma eficaz suprime las manifestaciones clínicas de la paracoccidioidimicosis y la blastomicosis generalizadas, y en ocasiones las lesiones en pulmón, hueso o piel por Histoplasmosis y Coccidiomicosis, pero no la meningitis debida a estos hongos. Este antibiótico bucal ha dado resultados

alentadores en enfermedades moderadas. En la blastomicosis diseminada, el KETOCONAZOL parece ser el agente de elección.

Con dosis bucales de 200 mg, las concentraciones máximas de KETOCONAZOL pueden ser de 2 a 3 µg/ml y persisten por 6 horas o más.

Los principales efectos tóxicos incluyen náuseas, vómitos, exantemas y aumento de los valores de transaminasa sérica. Muy rara vez se ha desarrollado hepatotoxicidad progresiva con dosis altas ¹⁰.

1.3 DESARROLLO FARMACEUTICO

1.3.1 DEFINICION.

El desarrollo farmacéutico es un conjunto de actividades que se realizan dentro del conocimiento de la ciencia, la tecnología, el arte y la ética farmacéutica, destinado a obtener el máximo aprovechamiento de un medicamento ¹⁶.

1.3.2 ETAPAS EN EL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS.

1 REVISION BIBLIOGRAFICA SOBRE EL FARMACO: Está se lleva a cabo para conocer al fármaco desde todos los puntos de vista posibles: químico, físico, biológico, farmacológico, etc., y tomar las precauciones necesarias en su manejo durante el desarrollo del producto. ¹⁶

2 ESTUDIOS DE PRE-FORMULACION: Son estudios que se realizan para tener el mayor conocimiento posible de las propiedades físicas y químicas del fármaco antes de formularlo y lograr un producto efectivo, estable y seguro. Esta etapa comprende el estudio de todas las características del fármaco, , lo cual permitirá desarrollar una formulación adecuada. Al finalizar los estudios de pre-formulación se

podrá seleccionar la forma química del fármaco, es decir, si se emplea como base, una sal u otro derivado, la forma farmacéutica y los excipientes más apropiados, así como el mejor proceso de manufactura.

Las principales características a analizar son:

a) CARACTERISTICAS MACROSCOPICAS DEL FARMACO:

Apariencia, color, sabor, textura, forma de la partícula, densidad aparente, características de flujo.

b) TAMAÑO DE PARTICULA. Es importante determinarlos ya que están íntimamente relacionados principalmente con la biodisponibilidad del fármaco (disolución). También es importante controlar el tamaño de partícula de los excipientes utilizados al formular un producto ya que pueden afectar las propiedades del medicamento.

c) COEFICIENTE DE PARTICIÓN Y pKa: Su importancia radica en el conocer en donde va a absorberse y que tan rápida podrá ser su absorción. Se realiza mediante varios experimentos de separación entre fase orgánica y acuosa empleando diversos disolventes orgánicos. así como soluciones reguladoras a diferentes pH.

d) HUMEDAD: La presencia de agua es una consideración importante en el procesamiento, empaqueo y almacenamiento de las formas farmacéuticas sólidas y de las materias primas utilizadas en su elaboración. el agua se determina por diferentes métodos: pérdida por secado, Karl -Fischer, cámara de humedad y/o por medio de termobalanza.

e) SOLUBILIDAD: Es importante conocer la solubilidad del principio activo, ya que este para ser biodisponible, tiene que disolverse. Se realiza mediante varias pruebas sobre diversos disolventes y analizando su concentración por varios métodos, entre ellos el Ultravioleta (U.V.). También deben determinarse los factores que pueden afectar a la solubilidad, tales como: pH, polimorfismo, grado de hidratación, etc.

f) DISOLUCION INTRINSECA: Está establecida por el porcentaje disuelto (Q) a un tiempo determinado y es un indicador de la liberación IN VIVO del fármaco

g) ESTABILIDAD: Es imprescindible realizar estos estudios para predecir la estabilidad física y química del fármaco para poder evaluar, en forma global que tipo de formulación deberá estudiarse, el tipo de empaque a emplear y la condiciones adecuadas de fabricación y almacenamiento del fármaco para que este no se degrade, ni cambie su

forma cristalina o estado de hidratación y se obtenga así un medicamento estable. Estas pruebas se realizan sometiendo al fármaco a diversas condiciones drásticas de almacenamiento: luz, calor, oxígeno, humedad, pH y compatibilidad con excipientes, para ver si estos causan efectos nocivos sobre el fármaco. Se observan sobre todo cambios organolépticos, degradaciones químicas, así como cambios en la forma cristalina.

En esta etapa se piensan también todas las alternativas para una buena formulación y se contacta con proveedores a quienes se evalúa en cuanto a calidad y servicio.

3. **FORMULACION:** Es la búsqueda de los medios por los cuales un principio activo debe incorporarse en una preparación. Se espera un producto con un alto grado de uniformidad, de disponibilidad fisiológica y de calidad terapéutica. Se debe tener especial cuidado en la selección de los componentes de la formulación, controlando su calidad y los procesos de manufactura.

4. **SELECCION DE LA FORMULACION:** Aquí, en esta etapa, se deben tomar en consideración el aspecto de la forma farmacéutica, el cual está subordinado a las posibilidades tecnológicas, así como a la estabilidad del principio activo. Se hace como primera parte, la selección de los componentes que deberá llevar la fórmula, la cual deberá ser la

más simple y con la mínima cantidad de componentes, ya sea para evitar costos innecesarios o minimizar fuentes de error.

5. SELECCION DEL PROCEDIMIENTO DE FABRICACION: Está en función de las posibilidades tecnológicas de la empresa, así como de las características propias de la formulación. Se realiza el estudio etapa por etapa con el fin de valorar su influencia sobre la formulación, así como establecer cuales son las variables críticas.

6. PRUEBAS DE CICLADO: Una vez seleccionadas las formulaciones tentativas con sus correspondientes procedimientos de fabricación, se someten a condiciones drásticas de temperatura durante al menos dos semanas para elegir en corto tiempo la fórmula más estable física y químicamente.

7. PRUEBAS DE ESTABILIDAD ACELERADA: Ya seleccionada la mejor formulación y el material de empaque apropiado, se fabrican por lo menos tres lotes piloto para someterlos a estudios en condiciones drásticas de temperatura y humedad relativa, durante un mínimo de tres meses.

8. MATERIAL DE EMPAQUE: Se seleccionan los componentes del empaque con base en los estudios de pre-formulación; estas pruebas de selección se llevan a cabo, tomando en consideración principalmente la

estabilidad del principio activo. Se seleccionan varias alternativas y se someten a pruebas de ciclado para verificar que no exista deterioro de la formulación.

9. FORMULA Y PROCEDIMIENTOS DEFINITIVOS: Cuando finalizan los estudios de pre-formulación satisfactoriamente, entonces, se elabora el reporte definitivo el cual se emite la fórmula cuali-cuantitativa del producto y el procedimiento de fabricación.

10. ESCALAMIENTO: Cuando el producto ha sido aprobado se puede proceder a la etapa de escalamiento, la cual, implica producir en mayor escala el lote piloto, en el equipo de producción y cuidando cada paso del proceso para tomar en cuenta todas las modificaciones que aún pudieran surgir en cuanto a proceso se refiere y hacer las observaciones correspondientes en el procedimiento de fabricación emitido. Aquí, se evalúan el procedimiento de fabricación y la capacidad de producción del equipo.

11. PRODUCCION: Se supervisan al menos los tres primeros lotes de producción para verificar la reproducibilidad del proceso.

12. VALIDACION DEL PROCESO: Su objetivo es comprobar que sus procesos son apropiados para lo que está fabricando. Esta validación se logrará realizar en cuanto se reúnan los requisitos necesarios para

comenzarla: entrenamiento del personal, en todos los niveles, sobre Buenas Práctica de Manufactura, lograr tener o contar con la tecnología adecuada, aunque para ello se requiere de planes y programas de mantenimiento preventivo y correctivo; contar con las áreas y servicios apropiados y funcionales para la elaboración de los productos, contar con medios para llevar un buen sistema de documentación, y, sobre todo, tener todas las formulaciones y procesos bien establecidos y reproducibles, estables y seguros.

Los procesos validados traen como consecuencia:

- a). El Aseguramiento de la Calidad Total del producto.
- b) Ahorro de tiempo y dinero por reprocesos.
- c) Cero devoluciones y desviaciones/acciones correctivas.
- d) Cumplimiento total de los requisitos legales, entre otros.

1.4 EMULSIONES.

1.4.1 DEFINICIONES.

- a) Emulsión:** Sistema termodinámicamente inestable, constituido de dos fases, en el cual, un líquido está íntimamente disperso en otro en forma de gotitas, cuyos diámetros, en general, exceden de 0.1 μ . Tal sistema posee una estabilidad mínima, que puede ser acentuada por aditivos tales como productos tensoactivos, sólidos finamente divididos, etc.^{11,13,34}
- b) Fase dispersa:** Se le llama fase dispersa o interna a aquella que está presente en forma de gotitas finamente divididas.
- c) Fase continua:** Se le llama fase continua o externa a la fase que forma la matriz en que se suspenden las gotitas finamente divididas.
- d) Emulsificante:** Son una serie de compuestos que están constituidos por dos partes principales, una hidrofílica o polar y otra hidrofóbica o no polar. Tienen la finalidad de aumentar la estabilidad de la emulsión por acción interfacial entre las dos

fases. Los emulsificantes pueden ser aniónicos, catiónicos, o no ionicos ¹².

e) Emulsión o/w: Cuando el aceite se encuentra en la fase dispersa y una solución acuosa es la fase continua, el sistema se conoce como emulsión aceite en agua (o/w).

f) Emulsión w/o: Cuando el agua o una solución acuosa es la fase dispersa y una el aceite o algún material oleoginoso es la fase continua, el sistema se conoce como emulsión agua en aceite (w/o).

1.4.2 TEORIA DE LA EMULSIFICACION:

Cuando dos líquidos inmiscibles son agitados mecánicamente, ambas fases inicialmente tienden a formar pequeñas gotitas. Existen una tensión en la interfase, debido a que las dos fases son inmiscibles tienden a formar diferentes fuerzas de atracción por las moléculas de la interfase. Cuando la agitación se detiene las gotitas rápidamente coalescen y los dos líquidos se separan. Esto podría ser prevenido, puesto que hay un aumento en el área de superficie, producido por la dispersión del aceite; aumentando considerablemente la energía de superficie del sistema, por lo que es inestable. A través del proceso de coalescencia esta energía libre de superficie, alcanza otra vez su valor

mínimo. Para que se produzca una emulsión estable, debe estar presente un tercer elemento, el agente emulsificante, el cual por su presencia en la interfase, previene la coalescencia de los glóbulos de aceite.

Estos materiales pueden ser componentes activos de superficie (estearato de sodio), o gomas (acacia, metilcelulosa) o barro, finamente dividido (bentonita). Si una alta concentración de agente tensoactivo está presente, produce una película rígida entre las dos fases inmiscibles, la película puede actuar como una barrera mecánica entre la floculación y la coalescencia de las gotitas de la emulsión. Midiendo cuidadosamente el área ocupada por una sola molécula de tensoactivo en la interfase de la emulsión, se ha demostrado que, en las emulsiones estables, las moléculas de tensoactivo son realmente capturadas dentro de una película interfacial rígida. Esto se ve claramente cuando uno considera que muchos polímeros y sólidos finamente divididos no reducen eficientemente la tensión interfacial, forman barreras interfaciales excelentes, actúan para prevenir la coalescencia, y son útiles como agentes emulsificantes. Los emulsificantes no iónicos y especialmente las gomas estabilizan las emulsiones mediante el mecanismo de la película interfacial.

Además de actuar como barreras para alterar la velocidad de coalescencia de las gotitas. Las películas interfaciales pueden producir fuerzas eléctricas repulsivas entre las gotitas que están próximas. A bajas concentraciones de un emulsificante iónico se adsorbe una

monocapa de tensoactivo y una doble capa se construye alrededor de las gotitas. La doble capa consiste de una doble porción cambiante del emulsificante en la interfase acuosa y, en el caso de un emulsificante aniónico, de los cationes que están alrededor de este. Si la concentración de cationes es baja, la película de la doble capa eléctrica será grande, y el largo rango de las fuerzas repulsivas será activo, causando la repulsión entre las gotitas cuando se aproximan entre ellas

13.

1.4.3 FORMACIÓN DE EMULSIONES.

A) PARÁMETROS FÍSICOS:

La aplicación de energía en forma de calor, agitación mecánica, vibración ultrasónica o electricidad se requiere para reducir las gotitas presentes en la fase interna. La cantidad de trabajo absorbido depende del tiempo durante el cual la energía se aplica.

a) **CALOR:** La vaporización es la forma más efectiva de romper casi todos los enlaces entre las moléculas de un líquido. Este proceso de emulsificación, llamado **método de Condensación** es, relativamente lento, se limita a preparaciones de emulsiones diluidas con materiales que tengan una presión de vapor baja. La formación de la emulsión se favorece por un aumento en la temperatura. Sin embargo, un aumento en la temperatura eleva la energía cinética de las gotitas y por lo tanto, facilita su coalescencia. este tipo de

emulsificación se observa generalmente cuando las emulsiones se guardan a temperaturas elevadas durante largos periodos.

b) TEMPERATURA DE INVERSIÓN DE FASES: La mayor influencia que tiene la temperatura en una emulsión es probablemente la inversión. La temperatura a la cual ocurre la inversión depende de la concentración de emulsificante y es llamada **Temperatura de Inversión de Fases**. Este tipo de inversión puede ocurrir durante la formación de emulsiones, cuando se preparan a temperaturas relativamente altas y después se dejan enfriar a temperatura ambiente. Las emulsiones formadas por una inversión de fases son consideradas poco estables y se cree que contienen una fase interna finamente dispersa.

c) EMULSIFICACION A BAJA ENERGÍA: En la emulsificación a baja energía, toda la fase interna, pero sólo una porción de fase externa se calienta. Después de la emulsificación de las porciones calentadas, el sobrante de la fase externa se adiciona a la emulsión concentrada, o el concentrado pre-formado se mezcla dentro de la fase continua. En aquellas emulsiones en las cuales existe una temperatura de inversión de fases, la emulsión concentrada es preferible que se prepare por encima de esta temperatura.

B) PARÁMETROS QUÍMICOS:

- a). **ESTABILIDAD QUÍMICA:** Se requiere que todos los compuestos seleccionados para la emulsión, sean inertes químicamente. Algunos lípidos están sujetos a cambios químicos debido a la oxidación (rancidez); en general, es más fácil evitar su uso que depender de un antioxidante para asegurar su estabilidad. Es importante, por tanto que, la naturaleza química de todos los ingredientes de la emulsión sean analizados antes de ser seleccionados para hacer una preparación.

- b). **SEGURIDAD:** Inocuidad y depuración toxicológica de los componentes de una emulsión farmacéutica o cosmética, son elementos esenciales para su elección.

- c). **SELECCION DEL TENSOACTIVO:** Los tensoactivos pueden ser clasificados como se muestra a continuación, en la TABLA II

**TABLA II: CLASIFICACIÓN DE TENSOACTIVOS
PARA EMULSIONES FARMACÉUTICAS.**

	REPRESENTANTES TÍPICOS	UTILIDAD
GRUPO ANIONICO		
Ácidos carboxílicos	Jabones	T
	Lactilatos	TO
	Polipeptidos condensados	T
Esteres de ácido sulfúrico	Monoglicéridos sulfatados	TO
	Alquilsulfonatos	TO
Alquil y alquilarilsulfonatos	Dodecibencensulfonatos	T
Esteres de ácido fosfórico	Trioetilfosfato	T
Alquilamidas sustituidas	Sarcosinatos	TO
	Tauratos	T
Hemiesteres	Sulfosuccinatos	TO
GRUPO CATIONICO		
Aminas cuaternarias	Alcoxiaquilaminas	T
	Cloruro de Benzalconio	TO
GRUPO ANFOTERICO		
Carboxilatos de amonio	N-alquilaminoácidos	TO
Fosfatos de amonio	Lecitina	TOP
GRUPO NO IONICO		
Polialcoxieteres	Alquil/arieteres de polioxietileno	T
	Polimeros de polioxietileno	TOP
	polioxipropileno	
	Esteres de ácidos grasos de polioxietileno	TO
	Esteres ácidos de polioxileno de sorbitan	TO
	Esteres de ácidos grasos de polioxietileno	TO
	Esteres ácidos de polioxietileno de sorbitan	TO
Polialcoxiamidas		T
Esteres de ácidos de alcoholes polihídricos	Esteres de sorbitan	TO
	Esteres de glicérido	TO
Alcoholes grasos	esteres de sucrosa	TO
	Alcohol laúrico	T

T= Representantes útiles en tópicos.

O= Representantes útiles en preparaciones orales

P= Representantes útiles en parenterales.

Durante muchos años los formuladores seleccionaron los emulsificantes de forma intuitiva de acuerdo al conocimiento de su comportamiento hidrofílico y lipofílico y del tipo de emulsión que producían con un lípido dado o una fase acuosa.

Griffin en 1947, desarrolló el Sistema HLB (Balance Hidrofílico-Lipofílico) de tensoactivos. El HLB de un emulsificante es una expresión de su Balance Hidrofílico-Lipofílico, por ejemplo: el balance del tamaño y fuerza de los grupos hidrófilos (afinidad hacia el agua o polares) y los lipófilos (afinidad hacia el aceite o no polares) del emulsificante. Griffin definió al valor de HLB de un tensoactivo como el % de mol del grupo hidrofílico dividido entre 5. Todos los emulsificantes consisten de una molécula que combina ambos grupos hidrófilos y lipófilos. El HLB de un emulsificante o mezcla de emulsificantes es una excelente indicación de lo que hará, el sistema emulsificante, es decir, si formará una emulsión o/w o una w/o.

El HLB de un emulsificante está relacionado con su solubilidad. Así, un emulsificante teniendo un HLB bajo tenderá a ser oleo-soluble, y uno teniendo un alto HLB tenderá a ser hidrosoluble, aunque dos emulsificantes pueden tener el mismo HLB y sin embargo, mostrar diferentes características de solubilidad, ver TABLA III ¹⁷

TABLA III: CORRELACIONES GENERALES DE HLB.

HLB	FUNCIÓN
4 - 6	Emulsificantes w/o
7 - 9	Agentes penetrantes
8 - 18	Emulsificantes o/w
13 - 15	Detergentes
10 - 18	Solubilizantes

El HLB requerido para la emulsificar un aceite particular en agua puede ser determinado por ensayo y error, es decir, preparando emulsiones adecuadas en un rango de HLB y después determinar que valor de HLB produjo la mejor emulsión (Tablas IV y V).

TABLA IV: VALORES DE HLB REQUERIDOS PARA LÍPIDOS USADOS COMÚNMENTE.

	EMULSIONES (O/W) (FLUIDOS)	EMULSIONES (W/O) (FLUIDOS)
	HLB	HLB
ALCOHOL CETILICO	15	---
ALCOHOL ESTEARILICO	14	---
ÁCIDO ESTEARICO	15	---
LANOLINA ANHIDRA	10	8
ACEITE MINERAL	12	---
ACEITE DE ALGODÓN	10	5
PETROLATO	12	5
CERA DE ABEJA	12	4
PARAFINA	11	4

Ejemplo de como calcular el HLB requerido para un producto:

HLB requerido para emulsificar: 12.99

Concentración del tensoactivo en la formulación: 7.0 %

Cantidad a fabricar: 100 g,

HLB Tensoactivo 1: 14.9

HLB Tensoactivo 2: 4.7

Fórmulas:

$$\% A = 100 (\text{HLB requerido} - \text{HLB B}) / (\text{HLB A} - \text{HLB B})$$

$$\% B = 100 - \% A$$

Cálculos:

$$\% \text{ Tensoactivo 1: } 100 - (12.99 - 4.77) / (14.9 - 4.7)$$

$$\% \text{ Tensoactivo 1: } 100 (8.29) / 10.2 = 100 (0.8127) =$$

$$\% \text{ Tensoactivo 1: } 81.27$$

$$\% \text{ Tensoactivo 2: } 100 - 81.27 = 18.73$$

Si se van a fabricar 100 g. entonces:

$$\text{Tensoactivo 1: } (7.0)(0.8127) = 5.68 \text{ g.}$$

$$\text{Tensoactivo 2: } (7.0)(0.1873) = 1.311 \text{ g.}$$

d) ELECCION DEL AGENTE ANTIMICROBIANO: Las emulsiones contienen generalmente: carbohidratos, proteínas, esteroides y fosfátidos, en los cuales se puede dar el crecimiento de una gran variedad de microorganismos. Por lo tanto, la inclusión de un preservativo es una parte necesaria en la formulación. La contaminación microbiana puede ocurrir durante el desarrollo o

producción de la emulsión o durante su uso. Frecuentemente, la contaminación microbiana puede deberse al uso de materiales impuros o por no sanitizar durante la preparación.¹³

e) ELECCION DEL ANTIOXIDANTE. Muchos compuestos orgánicos están sujetos a la autoxidación al exponerse al aire, y los lípidos emulsificados son sensibles a este ataque. En la autoxidación, los aceites insaturados, tales como aceites vegetales, dan como resultado la rancidez produciendo un olor, apariencia y sabor desagradable. Por otro lado el aceite mineral y los hidrocarburos saturados están sujetos a la degradación oxidativa solo bajo condiciones raras.

La autoxidación es una oxidación por cadenas de radicales libres. Esto puede ser inhibido por ausencia de oxígeno, por un rompimiento en la cadena de radicales libres o por un agente reductor. La elección de un antioxidante particular depende de su seguridad, aceptabilidad para un uso particular y de su eficacia. Los antioxidantes son comúnmente usados en un rango de concentraciones de 0.001 al 0.1%.¹³

TABLA V: VALORES DE HLB DE USADOS PARA ALGUNOS EMULSIFICANTES

NOMBRE QUÍMICO	HLB	DISPERSABILIDAD EN AGUA
DIESTEARATO DE ETILENGLICOL	1.5	NO HAY DISPERSIÓN
TRISTEARATO DE SORBITAN	2.1	
MONOESTEARATO DE PROPILENGLICOL	3.4	
SESQUIOLATO DE SORBITAN	3.7	
MONOESTEARATO DE GLICERILO	3.8	POBRE DISPERSIÓN
MONOLAURATO DE PROPILENGLICOL	4.5	
MONOESTEARATO DE SORBITAN	4.7	
MONOESTEARATO DE DIETILENGLICOL	4.7	
MONOESTEARATO DE GLICERILO	5.5	
MONOLAURATO DE DIETILENGLICOL	6.1	DISPERSIÓN LECHOSA (NO ESTABLE)
MONOPALMITATO DE SORBITAN	6.7	
DIOLEATO DE SUCROSA	7.1	
MONOOLEATO DE POLIETILENGLICOL 2000	8.0	
MONOLAURATO DE SORBITAN	8.6	
LAURILETERPOLIOXIETILENO	9.5	DISPERSIÓN LECHOSA (ESTABLE)
MONOESTEARATOSORBITANPOLIOXIETILENO	9.6	
CETILETERPOLIOXIETILENO	10.3	
TRISTEARATOSORBITANPOLIOXIETILENO	1.05	DISPERSIÓN TRANSLÚCIDA O CLARA
MONOOLEATOPOLIOXIETILENGLICOL	11.4	
MONOESTEARATOPOLIOXIETILENGLICOL	11.6	
FENOLPOLIOXIETILENONIL	13.0	
MONOLAURATOPOLIOXIETILENGLICOL	13.1	SOLUCIÓN CLARA
MONOLAURATOSORBITANPOLIOXIETILENO	13.3	
MONOOLEATOSORBITANPOLIOXIETILENO	15.0	
OLEYLETERPOLIOXIETILENO	15.4	
MONOPALMITATOSORBITANPOLIOXIETILENO	15.6	
CETILETERPOLIOXIETILENO	15.7	
ESTEARATO DE POLIOXIETILENO	16.9	
OLEATO DE SODIO	18.0	
ESTEARATO DE POLIOXIETILENO	18.8	
OLEATO DE POTASIO	20.0	
LAURILSULFATO DE SODIO	40.0	

1.4.4 ESTABILIDAD DE EMULSIONES.

a) **CREMADO.** Bajo la influencia de la gravedad, las partículas o gotitas suspendidas tienden a sedimentar o subir dependiendo de las diferencias en las gravedades específicas entre las fases. Si el cremado se lleva a cabo sin alguna agregación, la emulsión puede ser reconstruida por agitación o mezclado.

b) **FLOCULACION.** La floculación de la fase dispersa puede llevarse a cabo, durante o después del cremado. Es mejor describirla como la agregación reversible de las gotitas de fase interna en forma tridimensional. La floculación es influenciada por cambios en la superficie de los glóbulos del emulsificante, en ausencia de una barrera protectora en la interfase. La floculación de las gotitas de una emulsión puede ocurrir solamente cuando la barrera mecánica o eléctrica es suficiente para prevenir la coalescencia de las gotitas.¹³

c) **COALESCENCIA.** La coalescencia es un proceso de crecimiento durante el cual las partículas emulsificadas se unen para formar grandes partículas. El principal factor que previene la coalescencia en emulsiones floculadas y defloculadas es la fuerza mecánica de la barrera interfacial.

1.4.5 CONTROL DE CALIDAD Y ANÁLISIS DE LA EMULSIÓN.

En el control de las emulsiones, es importante considerar el tamaño de las gotitas que se determina con microscopio. La estabilidad en buena medida depende del tamaño de los glóbulos de la fase dispersa. Los homogeneizadores no ofrecen todos el tamaño deseable del glóbulo.

La prueba de envejecimiento a alta temperatura es útil no sólo para el control del producto, sino y principalmente para seleccionar la mejor fórmula, la que ofrece menos cambios por el almacenaje y el calor.

Otro método para evaluar precozmente la estabilidad de la emulsión, consiste en la determinación del "**tiempo de coalescencia**". Se preparan por separado las fases disolviendo en el agua los agentes hidrofílicos y en el aceite los lipófilicos. En un vaso de precipitado se coloca luego la fase acuosa hasta llegar al fondo, es decir, sobre la base de la fase acuosa, el tiempo que demora la gota en subir y confundirse con la fase oleosa, produciendo la coalescencia, es directamente proporcional a la estabilidad de la emulsión.

Las siguientes propiedades de las emulsiones, son las más comúnmente examinadas para fines de control de calidad:

- **Color, olor y aspecto general.**
- **Viscosidad aparente**
- **pH**
- **Contenido de agua**
- **Estabilidad**
- **Volumen de cremaje**
- **Concentración de agentes activos**
- **Toxicidad. 14,15**

1.5 SEMISOLIDOS.

1.5.1 FORMAS FARMACÉUTICAS.

Las preparaciones farmacéuticas semisólidas incluyen ungüentos, pastas, cremas y geles. Tienen la propiedad común de adherirse a la superficie de aplicación con una duración razonable antes de que sea lavada o eliminada de la misma. Esta adhesión se debe a su comportamiento reológico, el cual permite que los semisólidos retengan su forma y se adhieran como una película que actúa por encima con una fuerza externa, lo que provoca que se deforme y fluya.

a) **UNGÜENTOS:** Son preparaciones semisólidas usadas para aplicación externa en la piel o en las membranas mucosas ²³. La mayoría de los ungüentos están basados en aceite mineral y petrolato. El polietileno puede estar incorporado al aceite mineral para producir una matriz plástica. Las mezclas de polietilenglicoles pueden producir productos de buena calidad, solubles en agua. La mayoría de los ungüentos son preparados por fusión de los compuestos juntos. Los fármacos u otros componentes están adheridos en el estado fluidizado. Si los sólidos son insolubles y se suspenden el proceso se lleva a cabo en un mezclador (molino

coloidal, homogeneizador o mezclador ultrasónico) para que los sólidos se dispersen completamente.

b) PASTAS. Son básicamente unguentos con un alto porcentaje de sólidos insolubles. Estos tienen la función de actuar como barreras protectoras en la piel, para tratar las rosaduras producidas por el pañal, en los niños o para proteger la cara y los labios del sol. Las pastas usualmente son preparadas por incorporación de un sólido directamente dentro de un sistema congelado por levitación, a una porción de una base para formar una especie de masa. El resto de la base es adicionada por levitación hasta que los sólidos estén dispersos uniformemente en el vehículo.

c) GELES. Los geles son sistemas semisólidos que consisten de suspensiones hechas de pequeñas partículas inorgánicas o grandes moléculas orgánicas interpenetradas en un líquido. Cuando la masa del gel se forma de una red de pequeñas partículas discretas, el gel se clasifica como un sistema de dos fases. En un sistema de dos fases, si el tamaño de partícula de la fase dispersa es relativamente grande, a la masa del gel se le considera como una magma. Ambos, geles y magmas tienen propiedades tixótropicas, forman semisólidos estables, los cuales se convierten en líquidos con agitación. Estos deben ser agitados antes de usarse para asegurar su homogeneización y deben ser etiquetados para conocer su efecto.

Los geles de una fase están formados de macromoléculas orgánicas uniformemente distribuidas a través de un líquido de forma que, aparentemente no existan enlaces entre las macromoléculas dispersas y el líquido. Los geles de una sola fase pueden estar formados por macromoléculas sintéticas o de gomas naturales. Estas preparaciones son conocidas como mucilagos.

d) **CREMAS.** Las cremas se definen como sistemas de emulsión semisólidas con apariencia opaca. Su consistencia y características reológicas depende del tipo de emulsión de que se trate, ya sea una emulsión w/o o una emulsión o/w y de la naturaleza de los sólidos que forman la fase interna.

El término a sido aplicado tanto para bases de absorción del tipo agua/aceite, como para los sistemas semisólidos aceite/agua, los cuales son fisicoquímicamente totalmente diferentes, la clasificación se basa únicamente en su apariencia similar. La clasificación sería mejor si se hiciera en base a la naturaleza física del sistema, en tal caso las bases de absorción deberían ser clasificadas como ungüentos y el término crema sería reservado exclusivamente para sistemas semisólidos aceite/agua.

La mayoría de las cremas aceite/agua primero se preparan a alta temperatura como emulsiones líquidas; la estructura que imparte el carácter semisólido se deriva de la asociación única del

emulsificante y de la fase interna, con el sistema frío. Al principio, se forma la emulsión convencional a una temperatura por encima del punto de fusión de los componentes grasos. Se adiciona el emulsificante necesario para formar la fase micelar que coexiste con la fase interna de la emulsión. Como en los sistemas de enfriamiento, las porciones de alcoholes grasos y/o ácidos grasos no se disocian, sino que se solubilizan en los micelos. Cuando la temperatura cae por debajo de su punto de solidificación, las gotitas de emulsión solidifican y las estructuras micelares se unen asumiendo el carácter de líquido cristalino.

1.5.2 FORMULACION DE CREMAS.

a) MATERIAS PRIMAS. Las formas farmacéuticas tópicas a menudo constan de dos fases, una acuosa y otra oleosa. Un concepto fundamental en algunas formulaciones es el hecho de que las compatibilidades físicas y químicas afecten la eficacia terapéutica que un fármaco debe tener. Por otro lado deben ser evaluadas las propiedades fisicoquímicas del fármaco. La estabilidad del principio activo bajo condiciones ácidas o básicas pueden ser establecidas mediante su perfil de pH. La sensibilidad del fármaco a la oxidación, reducción, humedad y luz, y su solubilidad en varios materiales, indican el tipo de base más disponible para la estabilidad del fármaco y para su absorción. La compatibilidad con el material

de empaque es de igual importancia, y es necesario realizar los estudios de estabilidad del producto, como producto terminado.

A continuación se muestra una lista de los principales excipientes que se usan y la función de cada uno de ellos (tabla VI).

TABLA VI. FUNCIÓN DE LOS EXCIPIENTES TÓPICOS MAS COMUNES

EXCIPIENTES	
NOMBRE COMÚN	FUNCIÓN PRINCIPAL
a) HIDROCARBUROS	
* ACEITE MINERAL	1
*PETROLATO BLANCO	1,3
*PETROLATO AMARILLO	1,3
*PARAFINA	3
*CERA MICROCRISTALINA	3
*CERECINA (CERA MINERAL)	3
*POLIETILENO	3
*ESCUALENO (ESPINACENO)	10
*ESCUALENO (ESPINACANO)	1
b) SILICONES	
*POLIDIMETILSILOXANO LIQUIDO	1
*SILICA FUMANTE	3,4
*BENTONINA	3,4
*VEEGUM	3,4
c) ALCOHOLES	
*ALCOHOL LAURICO	1
*ALCOHOL MIRISTILICO	1
*ALCOHOL CETILICO	1,3
*ALCOHOL ESTEARILICO	1,3
*ALCOHOL OLEILICO	1
*ALCOHOL HEXADECILICO	1
*ALCOHOL BENCILICO	7
d) POLIOLES, POLIGLICOLAS	
*PROPILENGLICOL	2
*GLICERINA	2,9
*POLIETILENGLICOL LIQUIDO	2
*POLIETILENGLICOL SOLIDO	2,3
*1,2,6-HEXANETRIOL	2
*SORBITOL, SOLUCION AL 70%	2
e) ESTEROLES, ESTERES DE ESTEROLES	
*COLESTEROL	3,5
*LANOLINA	1,3,5
*LANOLINA ANHIDRA	1,3,5
*LANOLINA SINTETICA	1,3,5
f) FENOLES	
*FENOL	7
*METILPARABENO	7
*PROPILPARABENO	7
*BUTILPARABENO	7
*4-CLORO-m-CRESOL	7
*BHA	10
*BHT	10
*PROPILGALATO	10

TABLA VI. FUNCION DE LOS EXCIPIENTES TOPICOS...(CONTINUACION)

EXCIPIENTES	
NOMBRE COMUN	FUNCION PRINCIPAL
g) ACIDOS GRASOS	
*ACIDO LAURICO	1
*ACIDO MIRISTICO	1,3
*ACIDO PALMITICO	1,3
*ACIDO ESTEARICO	1,3
*ACIDO OLEICO	1,3
*SALES DE ACIDO (ETANOLAMINA)	5,6
*ACIDO SORBICO	7
*ACIDO CITRICO Y SUS SALES	8,11
h) ESTERES, POLIESTERES	
*CERA DE ABEJA	3
*CERA DE ABEJAS BLANCA	3
*CERA DE CARNAUBA	3
*MIRICINA (CERILMIRISTATO)	3
*ESTERES DE COLESTEROL	1,3
*MONOESTEARATO DE ETILENGLICOL	1,5
*MONOESTEARATO DE PROPILENGLICOL	1,5
*MONOESTEARATO DE GLICERILO	1
*MONOESTEARATO DE SORBITOL	1,5
*MONOESTEARATO DE SORBITAN	1,5
*MONOESTEARATO DE SORBITANPOLIOXIETILENO	2,3,5
*ESTEARATO DE POLIOXIETILENO	5,6
*DIESTEARATO DE POLIOXIETILENO	1,5
*TRICINOLEATO DE SORBITAN	1
*POLIESTEARATO DE SORBITAN	1,5
*TWEENS	2,5,6
*TRIESTEARATO DE GLICERILO	1
*MANTECA DE CERDO	1,3
*ACEITE DE ALMENDRAS	1
*ACEITE DE MAIZ	1
*ACEITE DE CASTOR	1
*ACEITE DE SEMILLA DE ALGODÓN	1
*ACEITE DE OLIVO	1
*ACEITE DE FRIJOL DE SOYA	1
*ACEITES HIDROGENADOS	1,3
*ACEITES SULFATADOS	1,5
*ACEITE DE CASTOR HIDROGENADO	1,3,5
*MIRISTATO DE ISOPROPILO	1
*PALMITATO DE ISOPROPILO	1
i) ETERES Y POLIETERES	
*POLIETILENGLICOL	2,6
*ETER MONOCETILICO DE POLIETILENGLICOL	2,6
*POLIETILENGLICOL-PROPILENGLICOL	1,2,5,6

TABLA VI. FUNCION DE LOS EXCIPIENTES TOPICOS...(CONTINUACION)

EXCIPIENTES	
NOMBRE COMUN	FUNCION PRINCIPAL
j) POLICARBOXILATOS, POLISULFATOS Y POLISACARIDOS	
*AGAR AGAR	4
*MUSGO DE IRLANDA	4
*ALGINATOS	4
*ACACIA	4
*TRAGACANTO	4
*METILCELULOSA	4
*CARBOXIMETILCELULOSA	4
*HIDROXIETILCELULOSA	4
*CARBOPOL	4
k) VARIOS	
*LAURILSULFATO DE SODIO	6
*BORATO DE SODIO	6a
*ETANOLAMINA3	4b,6c
*TRIETANOLAMINA	4b,6c
*ACIDO ETILENDIAMINOTETRAACETICO	11
*TRIMESORAL	7
*ACIDO FOSFORICO Y SUS SALES	8

1. VEHICULO HIDROFOBICO
2. VEHICULO MISCIBLE EN AGUA, COSOLVENTE
3. FORMADOR DE LA MATRIZ ESTRUCTURAL
4. AGENTE SUSPENSOR, GELATINIZANTE Y VISCOSANTE
5. EMULSIFICANTE W/O
6. EMULSIFICANTE O/W
7. CONSERVADOR
8. BUFFER
9. HUMECTANTE
10. ANTIOXIDANTE
11. AGENTE SECUESTANTE

a: usados en combinación con cera de abeja, ácido esteárico.

b: Agente gelatinizante en combinación con carbopoles.

c: Usado en combinación con ácido esteárico.

1.5.3 PROCESO

Las cremas se preparan por tres métodos generales:

- **MEZCLADO MECANICO DE LOS INGREDIENTES:** Este método se usa cuando el excipiente está constituido de agentes grasos blandos y aceites.

Es el método que se usa con mayor frecuencia. Puede ejecutarse triturando los ingredientes en un mortero hasta que se obtenga una crema homogénea, o por mezclado en una loza para cremas con espátula. Esta se halla constituida por una hoja larga y ancha que es bastante flexible. Este último procedimiento es considerado el más fácil y mejor porque los granos o terroncitos de los principios activos se trituran con menos dificultad y es más cómodo transferir la crema.

Los mejores preparados se logran cuando los agentes medicinales se hallan en solución o dispersión coloidal. Ciertas drogas que son afectadas por metales o que afectan al metal, deben manejarse con espátulas de goma, de asta o de plástico.

En ocasiones las cremas resultan muy blandas. Entonces es preciso agregar al excipiente, siendo oleoso, algo de parafina, cera blanca, etc.

- **FUSION:** Este método emplea ceras e ingredientes de mayor punto de fusión . Es aconsejable fundir primero el material que tenga el mayor punto de fusión y posteriormente incorporar mediante mezclado el de menor punto de fusión, manteniéndolo la mezcla al calor hasta fusión del total. En ocasiones es conveniente mezclar los ingredientes en el recipiente y fundirlos luego, pues se aplica poco más de calor que el necesario para fundir el de menor punto de fusión, pero mucho menos que el requerido por el de mayor punto de fusión. En otros casos en que se desea mezclar los ingredientes a la temperatura menor posible, se comienza fundiendo el de menor punto de fusión incorporándose luego los siguientes. De este modo la incorporación se efectúa no solo por efecto de la fusión sino que se facilita por la disolución de los ingredientes sucesivamente agregados. Así, el de mayor punto de fusión se mezcla a temperatura mucho más baja.

Si se deben incorporar fármacos solubles en el excipiente, lo mejor es disolverlas primero en uno de los integrantes del mismo o en el total, pero si la cantidad excede el límite de solubilidad es más práctico preparar la crema por procedimiento mecánico.

- **FORMACION DE EMULSIONES:** Es aplicable cuando se hace necesaria la formación de emulsiones o/w o w/o habiendo o no

reacción química. En ciertos casos, este método incluye a los dos anteriores. El caso más común lo constituyen las cremas preparadas a partir de dos soluciones, una acuosa que entre otros agentes contiene la base hidróxidos, carbonatos, etc., y otra oleosa que contiene entre otros agentes ácidos grasos. Al mezclarse ambas fases se forma el jabón emulgente. El agregado de una fase a otra se efectúa a temperatura entre 72-90 °C, con agitación. Esta continua hasta el enfriamiento de la crema. Procediendo de este modo no se corre el riesgo de que halla separación de fases (sinéresis).

La incorporación de sustancias volátiles o termosensibles se hará, en lo posible cuando la temperatura haya bajado a alrededor de 45°C, si se trata de una emulsión aceite/agua o a 20-25°C si es una emulsión agua/aceite. Los principios activos solubles se incorporan a una de las fases antes de llevarlas al reactor para su mezcla. Si es preciso agregarla después, se lo hace a la fase continua en forma de solución o de polvo o cristales, siempre que sean solubles en esta fase y antes del enfriamiento. Si se trata de un polvo insoluble se dispersa, asimismo, en la fase continua antes de sacar la masa del recipiente para homogeneizar.

Para llevar a cabo cualquier método es importante tomar en consideración, que las variables críticas en la fabricación de emulsiones semisólidas son: temperatura, tiempo y agitación

mecánica. Estos tres factores están interrelacionados entre sí y deben ser cuidadosamente controlados en cada lote fabricado.

Se dispone de equipo automático para controlar muchos aspectos en la fabricación de las emulsiones, tales como el control de temperatura y la regulación del tiempo de mezclado y la velocidad de agitación..

1.6 VALIDACION

1.6.1 DEFINICION.

Una etapa fundamental en el diseño de medicamentos es el desarrollo de metodología analítica exacta y precisa que garantice la calidad del producto. La **Validación**, se define como aquella actividad debidamente documentada que permite demostrar que un método analítico cumple con su propósito.³⁴

El término *actividad* debe interpretarse como el desarrollo de estudios, ya sea por revisión de casos (validación retrospectiva) o por experimentación (validación prospectiva). estos estudios deben estar documentados mediante protocolos, en los que se informa el procedimiento de obtención de la información, así como los de reportes, en los cuales se describa el análisis de ésta y se concluya respecto del estudio en cuestión. Estos estudios permitirán establecer el status de

confiabilidad , enfocados a la evaluación de ciertos parámetros analíticos reconocidos tanto a nivel nacional como internacional (exactitud, precisión, tolerancia, etc.). El propósito del método analítico debe ser establecido con claridad, ya que en función del propósito se establecen los estudios a desarrollar para cada parámetro.

1.6.2 IMPORTANCIA DE LA VALIDACION.

En nuestro país la Ley General de Salud, que regula las actividades de los establecimientos que se dedican al proceso de medicamentos; asigna un status legal, al establecer que los controles analíticos de materias primas, productos en proceso y productos terminados, deben emplear... proceso de validación.

Los medicamentos tienen que cumplir las normas especificadas en la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos. Tales normas establecen las características de calidad (identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad), especificaciones, así como los métodos de prueba y de análisis que se tienen que aplicar para determinar si el medicamento cumple o no con los requisitos legales. Las características de calidad se agrupan en físicas, biológicas y químicas; para éstas últimas se aplican los denominados métodos analíticos, los que permiten determinar la concentración y/o potencia entre otras, del fármaco o de un contaminante (sustancias relacionadas, precursores, etc) . Es importante establecer la confiabilidad de estos métodos, ya que es

un elemento importante para construir la calidad del medicamento; por lo que, la **Validación** es la actividad que nos permite cumplir con esta finalidad.

El emplear métodos analíticos no confiables, puede llevar a liberar un medicamento que no cumpla con las especificaciones, o por el contrario a no liberar un medicamento o un granel, que pueda cumplir con las especificaciones.³⁴

A este respecto, se ha propuesto una estructura de 4 etapas para la validación de métodos:³⁵

- 1.- Identificación de los parámetros apropiados de Validación-
- 2.- Elaboración del Protocolo
- 3.- Determinación de la eficiencia del método para cada parámetro.
- 4.- Optimización o mejoramiento de la metodología

El procedimiento para evaluar cada parámetro de validación no puede definirse universalmente, pues dependen de varios factores entre los que se enlistan el propósito del método, el intervalo de concentraciones del analito, el rigor deseado en el análisis, etc.³⁵

La forma más usada para la validación de Métodos Analíticos es mediante la evaluación de parámetros establecidos, de acuerdo a la USP

XXIII, existen tres categorías de análisis, para los cuales se requieren datos de validación diferentes³⁶ A continuación se mencionan:

CATEGORIA 1: Métodos analíticos para la cuantificación de la mayoría de los componentes de sustancias a granel o ingredientes activos (incluyendo conservadores) en productos farmacéuticos terminados.

CATEGORIA 2: Métodos analíticos para la determinación de impurezas o compuestos de degradación de productos farmacéuticos terminados. Estos análisis incluyen análisis cuantitativos y pruebas límite.

CATEGORIA 3: Métodos analíticos para la determinación de características de ejecución (por ej. disolución., liberación del fármaco, etc.)

PARAMETROS ANALITICOS	ENSAYO			
	CATEGORIA 1	CATEGORIA 2		CATEGORIA 3
		CUANTITATIVO	PBAS. LIMITE	
LINEALIDAD	SI	SI	NO	*
PRECISION	SI	SI	NO	SI
EXACTITUD	SI	SI	*	*
INTERVALO	SI	SI	*	*
LIM. DETECCION	NO	NO	SI	*
LIM. CUANTIFICACION	NO	SI	NO	*
ESPECIFICIDAD	SI	SI	SI	*
TOLERANCIA	SI	SI	SI	SI

* Puede requerirse, dependiendo de la naturaleza de la prueba específica.

Todo proceso de validación contempla criterios llamados de aceptación los cuales se han desarrollado para determinar y documentar la validez de los métodos. así, un método es considerado válido cuando su eficacia con respecto a los criterios establecidos es óptima y el método demuestra, de esta forma, ser aceptable para su uso. ³⁵

Un buen plan de validación de métodos analíticos permite evaluar, de manera rápida y práctica, parámetros estadísticos como son: linealidad, exactitud, reproducibilidad, entre otros.. La meta de todo laboratorio analítico es obtener en sus análisis resultados exactos, precisos, lineales y confiables; estas características forman parte de la confiabilidad, pero ésta además debe estar respaldada por un Sistema de garantía de Calidad que permite reconstruir y documentar la historia del procedimiento analítico seguido.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Actualmente el objetivo primordial de la Industria Farmacéutica Nacional, es obtener productos con la mejor actividad terapéutica y alta calidad, para poder ser competitiva en el mercado; así mismo pretende optimizar costos de Manufactura para que dichos productos sean más accesibles al público consumidor. Es por ello que se ve obligada a buscar día a día una optimización de las formas farmacéuticas que maneja, para proporcionar una mayor efectividad terapéutica.

En este caso particular, dada la infraestructura de la empresa, es necesario formular varios productos para su crecimiento en ventas. Debido a ésto se requiere la **Formulación de Ketoconazol crema al 2%**, la cual tendrá efecto terapéutico antimicótico.

Este fármaco fue elegido debido a que las micosis han adquirido mayor importancia desde el advenimiento de los antibióticos, porque estos últimos a veces destruyen la flora bacteriana normal del organismo, con lo cual se provocan infecciones sobredañinas. El Ketoconazol se considera como un antimicótico eficaz en el tratamiento de micosis sistémicas que puede ser administrado ya sea por vía oral o tópica. Este agente es bien absorbido y distribuido, sin embargo, sus concentraciones

en el sistema nervioso central son bajas a menos que se administren dosis considerablemente mayores (hasta 800 mg/día). La dosificación diaria suprime las infecciones provocadas por **Candida albicans**.

Así mismo, la forma farmacéutica tópica, tiene la ventaja de que elimina la variabilidad propia de la medicación oral y permite la acción del fármaco por más tiempo aunque tenga vida media corta, manteniendo una concentración sanguínea constante, cuya cinética se aproxima al orden cero.

Aunque en el mercado ya existen Formulaciones de este tipo, el objetivo primordial de este Laboratorio es obtener una formulación de una mayor Estabilidad y óptima calidad, que las ya existentes.

3. OBJETIVOS:

*** OBJETIVO GENERAL:**

- 1. Desarrollar una formulación estable de Ketoconazol Crema al 2%.**

*** OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

- 1.1 Realizar una exhaustiva revisión bibliográfica sobre el tema en general.**
- 1.2 Realizar la caracterización del principio activo, determinando tamaño de partícula y realizando su espectro U.V.**
- 1.3 Evaluar la estabilidad del principio activo a condiciones drásticas de luz y temperatura.**
- 1.4 Evaluar la compatibilidad principio activo-excipiente a condiciones drásticas de luz y temperatura.**

1.5 Diseñar matrices experimentales para determinar la mejor formulación y procedimiento de fabricación.

1.6 Realizar pruebas de ciclado con la formulación propuesta para seleccionar el material de empaque más adecuado.

1.7 Realizar los Estudios de estabilidad acelerada a lotes de Producto Terminado, en el envase seleccionado.

1.8 Desarrollar y validar un Método Indicativo de Estabilidad, para identificar y cuantificar al principio activo y productos de degradación.

4. HIPOTESIS.

Si se realizan apropiadamente los estudios de preformulación, se plantean adecuadamente las matrices experimentales, en los estudios de formulación y se desarrolla y valida un Método Indicativo de Estabilidad para la evaluación del fármaco, entonces se obtendrá una formulación que cumpla con las características deseadas de calidad: estable, segura y eficaz.

5. MATERIAL, EQUIPO Y REACTIVOS.

MATERIAL:

Agitadores de vidrio	(Pyrex)
Barra magnética	(Spinbar)
Bureta 50, 25 ml	(Pyrex)
Crisoles de porcelana	(PORCE 03061)
Desecador	
Equipo para reflujo	(Pyrex)
Frascos viales ámbar y transparentes	(Vitromex)
Frascos de vidrio 20 ml	(Vitromex)
Lentes de seguridad	
Malla No. 80 de acero inoxidable	
Mechero	
Microespátula	(Wire)
Mortero con pistilo	
Picnómetro para líquidos	(Pyrex)
Picnómetro para semisólidos	(Pyrex)
Pinzas para bureta	
Pinzas para crisol	
Pipetas graduadas 2,5,10 ml	(Pyrex)
Placas de Silica Gel	(Kieselgel 60 F254)
Probeta graduada 50,100 ml	(Pyrex)

Tela de asbesto
Triángulo de porcelana
Tripié
Tubos colapsibles de estaño.
Soporte Universal
Vasos de precipitado 50,100 ml (Pyrex)

EQUIPO:

Agitadores de propela (Mod.65906. Mag-mix)
Estufa de estabilidad 40°C/75%H.R (Hot pack.)
Estufa de estabilidad 30°C (Blue-M M08-0192)
Estufa de estabilidad 37°C (Thelco C08-0031)
Estufa de estabilidad 45°C (Thelco M08-193)
Horno de secado (Mod.HS48X35. Riossa)
Marmita de 5 l (Mod. KV1. Erweka)
Mufla (Mod. 51894. Linberg)
Parrilla de agitación magnética (Mod.SPA1025B. Thermolyne)

INSTRUMENTOS

Balanza Analítica (Mod. 2462. Sartorius)
Balanza Granataria (Mod.CT10-5. OHAUS)
Cromatógrafo de Líquidos (Beckman)

Espectrofotómetro (Bausch and Spectronic
Lomb 2000)
Potenciómetro (Conductronic)
Termómetro graduado -10 a 350°C (Termolab)

REACTIVOS:

Aceite mineral (JT Baker)
Acetato de etilo (JT Baker)
Acido acético (JT Baker)
Acido cítrico (JT Baker)
Acido clorhídrico (JT Baker)
Acido sulfúrico (JT Baker)
Agua
Alcohol cetílico (Química Lefe)
Alcohol estearílico (Química Lefe)
Almidón de maíz (JT Baker)
Bisulfito de sodio (JT Baker)
Cloroformo (JT Baker)
Etanol (JT Baker)
Eter de petróleo (JT Baker)
Fenolftaleína (JT Baker)
Glicerina (Química Lefe)
Hexano (JT Baker)
Hidróxido de potasio (JT Baker)

Hidróxido de sodio	(JT Baker)
Ketoconazol	(Química Lefe)
Miristato de Isopropilo	(Química Lefe)
Monoestearato de Sorbitán	(Canamex)
Nipagin	(Helm)
Nipasol	(Helm)
Parafina líquida	(Química Lefe)
Petrolato blanco	(Química Lefe)
Propilenglicol	(Química Lefe)
Silica Gel con indicador para humedad	(Merck)
Tween 60	(Canamex)
Tween 80	(Canamex)
Yodo sublimado	(JT Baker)
Yoduro mercúrico rojo	(JT Baker)

6. METODOLOGIA:

Para realizar el siguiente trabajo, se llevaron a cabo diferentes actividades, que se muestran en el diagrama de flujo 1 y a continuación son desglosadas:

- 1. Realizar la investigación bibliográfica necesaria para el tema.**
- 2. Realizar los estudios de caracterización de principio activo, sobre todo su estabilidad. Para ello someter a degradación bajo las siguientes condiciones:**
 - a). Colocar aproximadamente 0.3 g de Ketoconazol (materia prima), y disolver en la mínima cantidad de etanol, posteriormente adicionar 4 ml de HCl 6 N.**
 - b). Colocar aproximadamente 0.3 g de Ketoconazol, y disolver en la mínima cantidad de etanol, posteriormente adicionar 4 ml de NaOH 6N.**
 - c). Someter ambas muestras a 45°C durante 15 días. Monitorear la degradación cada tercer día, mediante**

Cromatografía en Capa Delgada, usando el siguiente sistema de elución:

Hexano:acetato de etilo:metanol:agua:ácido acético glacial (42:40:15:2:1)

- 3. Realizar las pruebas de compatibilidad fármaco-excipiente, empleando Ketoconazol (fármaco) con los siguientes excipientes:**

a) Acido cítrico	(1:1)
b) Agua	(1:3)
c) Alcohol cetílico	(1:2)
d) Alcohol estearílico	(1:2)
e) Bisulfito de sodio	(1:1)
f) Borato de sodio	(1:1)
g) Miristato de Isopropilo	(1:2)
h) Nipagin	(1:1)
i) Nipasol	(1:1)
j) Parafina líquida	(1:3)
k) Petrolato blanco	(1:3)
l) Propilenglicol	(1:3)
m) Span 60	(1:1)
n) Tween 60	(1:1)
o) Tween 80	(1:1)
p) Agua-propilenglicol	(1:3:2)
q) Propilenglicol-glicerina	(1:2:2)

- r) Propilenglicol-parafina líquida (1:2:2)
- s) Nipagin-ácido cítrico (1:1:1)
- t) Nipasol-ácido cítrico (1:1:1)

Someter las muestras a 5°, 45°C y 30°C, así como a condiciones de luz. Evaluar la posible degradación que pudieran sufrir, mediante Cromatografía en Capa Fina, evaluar muestras cada tercer día al principio y después cada semana, durante 2 meses; emplear la metodología del punto 2.

4. Con base en los resultados, plantear una matriz experimental para determinar la formulación más estable, así como el procedimiento de manufactura más adecuado. El diagrama de flujo 2 muestra el procedimiento de manufactura empleado en la fabricación de Ketoconazol crema 2.0 %.
5. Someter a pruebas de ciclado las formulaciones propuestas en períodos de 24X24 horas, a 5°-45°C, determinando su apariencia y degradación, mediante el procedimiento del punto 2. Evaluar visualmente la consistencia del producto.

6. Desarrollar y validar un método Indicativo de Estabilidad para Ketoconazol Crema, mediante Cromatografía de Líquidos de Alta Eficacia.

Preparación de la muestra:

- a). **Pesar aproximadamente 10 g. de crema (equivalente a 200 mg de ketoconazol) y transferirlo a un vaso de precipitados, realizar 3 extracciones con metanol, filtrar entre cada una con fibra de vidrio, finalmente aforar a 100 ml con metanol. Tomar una alícuota de 5 ml y aforar a 50 ml con metanol, finalmente tomar otra alícuota de 10 ml y aforar a 100 ml.**

- b). **Preparar el estándar de referencia pesando 200 mg de Ketoconazol estándar, realizando el mismo procedimiento anterior.**

- c). **Preparar la fase móvil acetonitrilo: buffer de fosfatos pH 6.6 (60:40) .**

- d). Proceder a inyectar la muestra al cromatógrafo a una velocidad de 2.5 ml/min.

- e). Evaluar la concentración de Ketoconazol dentro de la formulación y los posibles productos de degradación si estos existieran.

VALIDACION DEL METODO:

a). LINEALIDAD DEL SISTEMA :

Determinar la linealidad del sistema construyendo una curva de calibración de una misma solución patrón y utilizando 5 diluciones, haciendo el análisis por triplicado de cada solución.

b). PRECISION DEL SISTEMA:

Realizar el análisis tomando el parámetro 6 veces, de la misma solución estándar correspondiente al 100% de la concentración óptima.

c). LINEALIDAD DEL METODO:

Determinar empleando 6 placebos a los cuales adicionar diferentes concentraciones de Ketoconazol de acuerdo a los siguientes niveles: 0, 60, 80, 90, 100 y 120%. Realizar el análisis de Ketoconazol de cada nivel por quintuplicado.

d). EXACTITUD DEL METODO AL 100%.

Realizar con 6 placebos cargados al 100% del principio activo, de manera independiente, por el mismo analista y con las mismas condiciones de operación.

e). PRECISION DEL METODO.

Tomar un lote de producto terminado y analizarse por 2 analistas en 2 días diferentes, expresar el resultado en porciento recuperado.

f). ESPECIFICIDAD

Se evaluó el contenido de principio activo en la crema de Ketoconazol y en los cromatogramas obtenidos se observó que no había degradación alguna, debido a que solo el pico característico del Ketoconazol apareció en la gráfica, así

mismo se evaluó por cromatografía en capa fina y no se observaron otros productos.

8. Fabricar 3 lotes de Crema para someterlos a pruebas de Estabilidad Acelerada, durante 3 meses a 5°C, 30°C y 40°C/75% H.R.

9. Evaluar cada uno de los lotes mensualmente y determinar:

- a). **Valoración**
- b). **Consistencia**
- c). **Apariencia**
- d). **Cuenta microbiana**
- e). **PH**
- f). **Homogeneidad**

DIAGRAMA DE FLUJO 1.
DESARROLLO DE LA METODOLOGIA DE INVESTIGACION

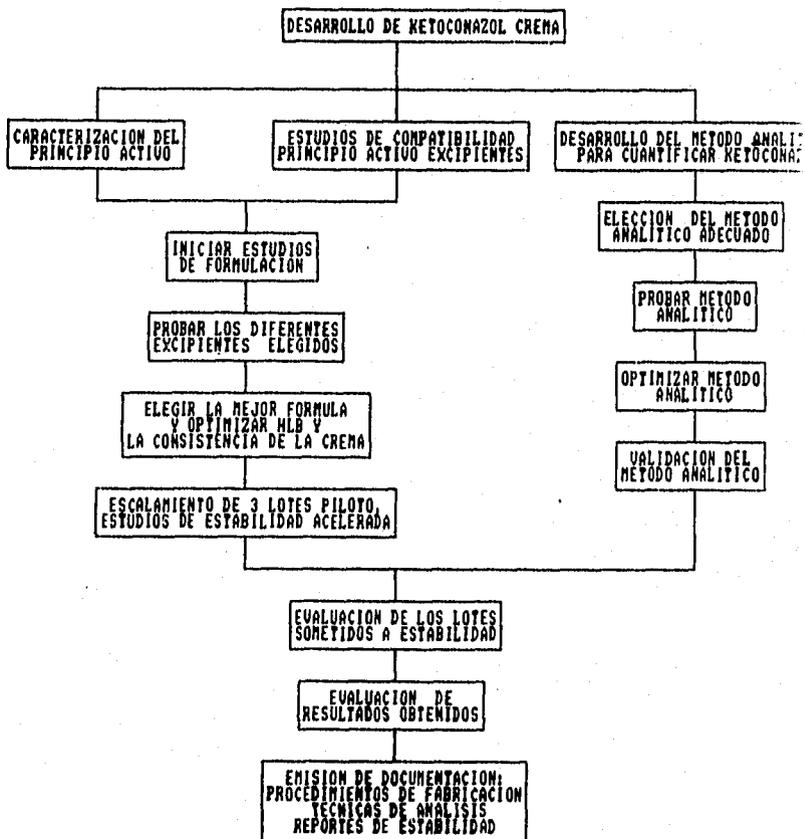
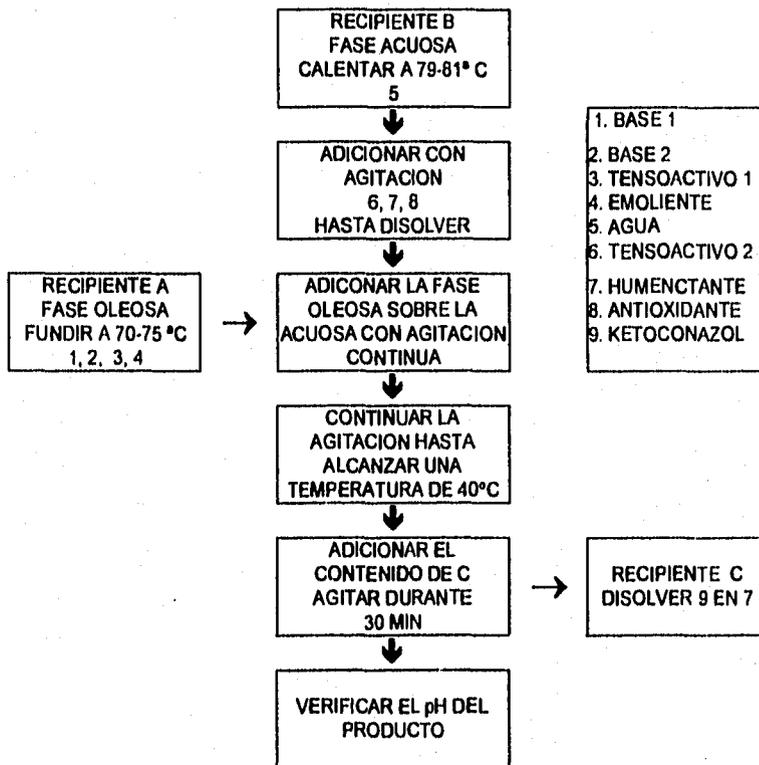


DIAGRAMA DE FLUJO 2:

PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA DE KETOCONAZOL CREMA AL 2%.



7. RESULTADOS:

7.1 ESTUDIOS DE PREFORMULACION

7.1.1 CARACTERIZACION DEL PRINCIPIO ACTIVO

Forma:	Polvo
Color:	Blanco
Olor:	Inodoro
Apariencia:	Libre de material extraño
Solubilidad	Insoluble en agua. Soluble en metanol y disolventes orgánicos.

7.1.2 DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO A 60 °C (TEMPERATURA CONTROLADA). Tabla VIII

MUESTRA	COMPORTAMIENTO
Ketoconazol-Etanol-Acido Clorhídrico	Degradación inmediata
Ketoconazol-Etanol-Hidróxido de Sodio	Degradación mas lenta
Ketoconazol - Luz	Degración inmediata

7.1.3 ESTUDIOS DE COMPATIBILIDAD FARMACO - EXCIPIENTE

a) Estabilidad del Principio Activo en estado sólido. Tabla IX.

	CONDICIONES				
	30° C	45° C	60° C	LUZ/FRASCO BLANCO	LUZ/FRASCO AMBAR
Ketoconazo 1	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo

b). Estudios de compatibilidad principio activo - excipientes. Tabla X.

PRINCIPIO ACTIVO (KETOCONAZOL) - EXCIPIENTE(S)	30°C	45°C	LUZ/FRASCO BLANCO	LUZ/FRASC O AMBAR
ACEITE MINERAL	(-)	(-)	(+)	(-)
PROPILENGLICOL	(-)	(-)	(+)	(-)
MIRISTATO DE ISOPROPILO	(-)	(-)	(-)	(-)
AGUA	(-)	(-)	(-)	(-)
ALCOHOL CETILICO	(-)	(-)	(-)	(-)
ALCOHOL ESTEARILICO	(-)	(-)	(-)	(-)
BISULFITO DE SODIO	(-)	(-)	(-)	(-)
TWEEN 80	(-)	(-)	(+)	(-)
TWEEN 60	(-)	(-)	(+)	(-)
SPAN 60	(-)	(-)	(-)	(-)
ACIDO CITRICO	(-)	(+)	(+)	(-)
NIPAGIN	(+)	(+)	(+)	(+)
NIPASOL	(+)	(+)	(+)	(+)
NIPAGIN-ACIDO CITRICO	(+)	(+)	(+)	(+)
NIPASOL-ACIDO CITRICO	(+)	(+)	(+)	(+)
PROPILENGLICOL-ACEITE MINERAL	(-)	(-)	(+)	(-)
PROPILENGLICOL-BISULFITO DE SODIO	(-)	(-)	(-)	(-)

(+) DEGRADACION

(-) NO DEGRADACION

**NOTA: Parámetro de respuesta: evaluación por Cromatografía en
Capa Fina.**

7.2 FORMULACION

Del estudio de Preformulación se eligieron los siguientes excipientes y en base a ellos, se hizo primero el ajuste de concentraciones de Alcohol cetílico:alcohol estearílico y después el ajuste de HLB.

NOMBRE DEL EXCIPIENTE:

Activo		2.0 %
Humectante		15.35 %
Tensoactivo 1		0.7 %
Tensoactivo 2		2.5 %
Base 1		4.10 %
Base 2		4.10 %
Emoliente		3.60 %
Antioxidante		0.10 %
Agua	cbp	100.0 %

7.2.1 DETERMINACION DE LA CONCENTRACION DE LA BASE 1 Y DE LA BASE 2. Tabla XI.

		BASE 1								
		%	2.5	5.0	7.5	15.0	22.5	4.1	4.0	6.0
BASE 2	7.5									
	5.0									
	2.5									
	4.1									
	4.0									
	6.0									
	15.0									
	22.5									

En base a las pruebas realizadas se determinó que la formulación óptima debía contener un 4.1%, de la base 1 y de la base 2 respectivamente.

NOTA: Parámetro de respuesta: Consistencia, observada visualmente.

7.2.2 AJUSTE DE HLB A LAS FORMULACIONES QUE MEJOR COMPORTAMIENTO PRESENTARON. Tabla XII.

% DE BASE 1/BASE 2	HLB		
		14.39	12.65
4/6			
4.1/4.1			

% B1/B2: proporción de base 1 y base 2.

Para comprobar la validez de las formulaciones probadas, estas fueron sometidas a pruebas de ciclado durante 30 días a temperatura de 0°-45°), la evaluación de está formulaciones se hizo visualmente.

Con base a los estudios realizados anteriormente se llegó a establecer una formulación, la cual contenía, un 4.1% de base 1 y base 2, respectivamente, con un HLB óptimo de 12.65, además de los demás excipientes antes evaluados.

7.3 DESARROLLO DE UN METODO INDICATIVO DE ESTABILIDAD PARA IDENTIFICAR Y CUANTIFICAR KETOCONAZOL COMO PRINCIPIO ACTIVO.

Se desarrolló un método indicativo de estabilidad por Cromatografía de Líquidos, donde se utilizó como fase móvil, acetonitrilo en solución amortiguadora de fosfatos , utilizando una velocidad de flujo de 1.5 ml/min, y una columna C-18. La extracción de la muestra se hizo con metanol.

7.4 VALIDACION

7.4.1 PRECISION Y REPRODUCIBILIDAD. Tabla XIII

Empleando un modelo matemático de 2x2 anidado, se procedió a realizar el análisis estadístico obteniéndose los siguientes resultados:

DIA	ANALISTA	
	1	2
1	99.89	100.02
	99.97	100.09
	100.04	99.89
2	100.2	100.0
	100.12	99.98
	99.99	100.04

X=100.02 %

$\sigma=0.08908$

C.V.=0.0891%

REPETIBILIDAD= 0.164278

REP. INTERDIA/ANAL = 0.09479

REP. INTERANALISTA= 0.09479

7.4.2 ANALISIS DE VARIANZA PARA LA PRECISION Y REPRODUCIBILIDAD. Tabla XIV.

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD (g. l.)	SUMA DE CUADRADOS	CUADRADOS MEDIOS	F CALC	F TEOR
ANALISTA (α)	1	0.003	0.003	0.2142	38.51
DIA (β)	2	0.0281	0.014	1.998	6.06
ERROR	8	0.0562	0.007	-	-

CONCLUSIONES: El analista no presenta efecto sobre la valoración.
No existe efecto de los días, para un analista en la valoración.

7.4.3 ESPECIFICIDAD DEL METODO

No existe degradación significativa del fármaco, investigada por cromatografía en capa fina, por cualquiera de los sistemas eluentes, a pesar de ser ésta una molécula con aparente susceptibilidad de hidrólisis ácida o alcalina, no existe interferencia del placebo, por lo que se concluye que el método es específico.

7.4.4 EXACTITUD DEL METODO. Tabla XV.

NIVEL %	REPLICA No	% RECUPERADO	RESULTADOS
100	1	99.81	MEDIA ARITMÉTICA= 99.943 %
	2	99.86	DESV. ESTANDAR= 0.2202
	3	100.26	COEFICIENTE DE VAR.= 0.2203
	4	100.17	ERROR ESTANDAR= 0.0899
	5	99.86	PRUEBA T STUDENT= -0.6302
	6	99.70	LIM. SUP. CONFIANZA= 100.1745 LIM. INF. CONFIANZA= 99.7121 REPETIBILIDAD= 0.4316

CONCLUSIONES: El método analítico, carece de error sistemático constante.

7.4.5 LINEALIDAD DEL SISTEMA. Tabla XVI

NIVEL (%)	CONC. (µg/ml)	REPLICA	ABC	\bar{y}	σ	C.V. (%)
50	20	1	411832	414792.33	2621.74	0.632
		2	416821			
		3	415724			
75	30	1	602839	604633.6	3847.86	0.636
		2	609051			
		3	602011			
100	40	1	873069	870909.16	4194.40	0.481
		2	874032			
		3	863924			
		4	873175			
		5	873742			
		6	867513			
125	50	1	1074138	1075401	5029.867	0.467
		2	1071123			
		3	1080942			
150	60	1	1304411	1315413.33	9969.35	0.758
		2	1323847			
		3	1317982			

b=-52573.876

m=22720.094

r=0.998969

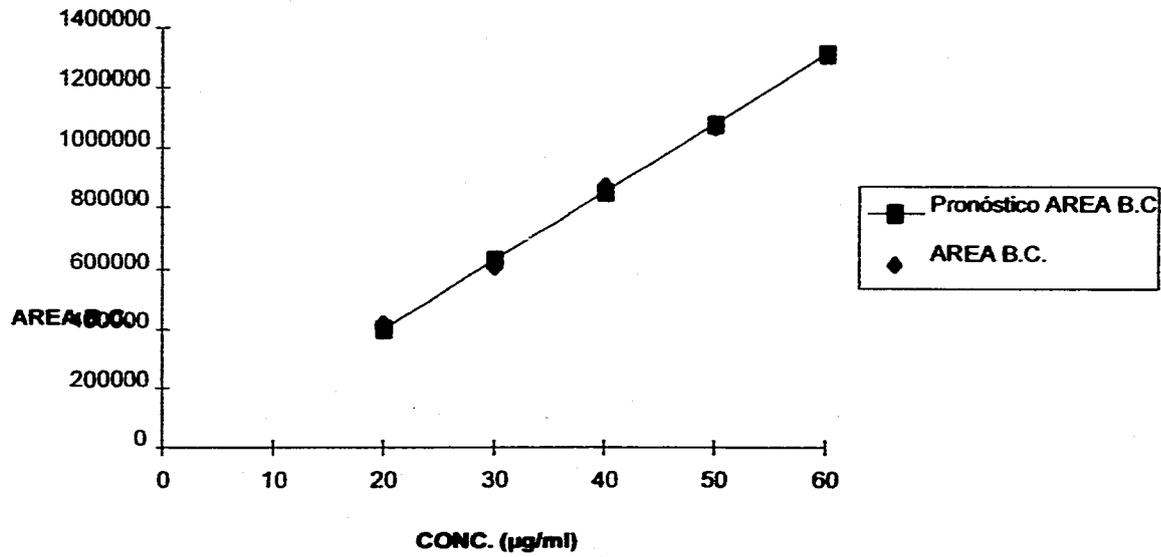
CRITERIOS DE ACEPTACION

br=b/ \bar{y} debe ser ≈ 0

mr=m/ \bar{y} debe ser ≈ 1

EVALUACION DE LA LINEALIDAD
 EN EL SISTEMA
 EN EL DIA 17 DE MARZO DE 2007

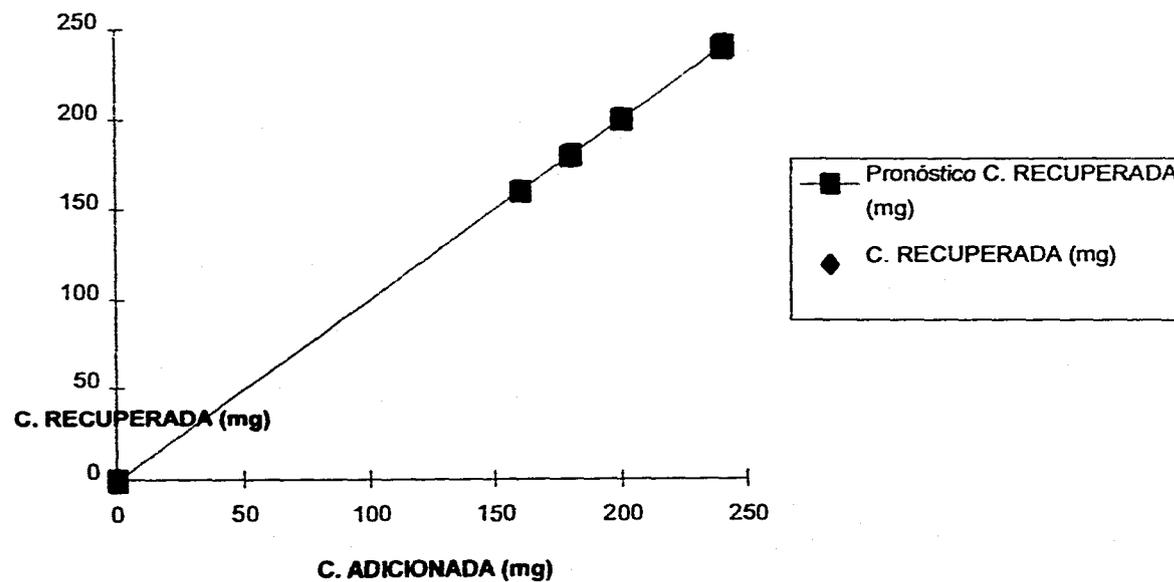
FIG. 3.- LINEALIDAD DEL SISTEMA. Curva de regresión



7.4.6 LINEALIDAD DEL METODO. Tabla XVII.

NIVEL %	REPLICA No.	CANTIDAD ADICIONADA mg	CANTIDAD RECUPERADA mg	% RECUPERADO	\bar{X}	σ	C.V. %
80 (160 mg)	1	160.5	160.3	99.83	159.94	0.305	0.191
	2	159.8	160.0	100.16			
	3	160.6	160.1	99.58			
	4	160.0	159.8	99.50			
	5	159.9	159.5	99.66			
90 (180 mg)	1	180.0	178.37	99.09	179.368	0.853	0.475
	2	179.4	179.72	100.06			
	3	180.5	180.60	100.06			
	4	180.3	179.30	99.44			
	5	179.9	178.85	99.41			
100 (200 mg)	1	200.0	199.7	99.81	199.94	0.1878	0.094
	2	200.3	200.02	99.86			
	3	199.7	200.10	100.26			
	4	199.8	199.7	100.17			
	5	200.4	200.0	99.86			
	6	200.7	200.1	99.70			
120 (240 mg)	1	240.9	240.6	99.87	240.32	0.3898	0.162
	2	241.0	240.8	99.92			
	3	239.6	239.8	100.08			
	4	240.3	240.2	99.95			
	5	240.1	240.2	100.04			
0 (0 mg)	1	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0			
	3	0	0	0			
	4	0	0	0			
	5	0	0	0			

FIG. 4.- LINEALIDAD DEL METODO. Curva de regresión



7.5. REPORTE DE PRUEBAS DE ESTABILIDAD ACELERADA.

Una vez establecida la formulación buscada, se sometió a pruebas de estabilidad acelerada, el producto fue envasado en tubo de aluminio con recubrimiento interno epoxifenólico con tapa de polipropileno, pigmentado en blanco. A continuación se reportan los resultados obtenidos.

a). Tabla XVII. Estabilidad de Ketoconazol crema a 30°C

PRODUCTO:	KETOCONAZOL CREMA
CONDICIONES	30 ° C

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	INICIAL	30 DÍAS	60 DÍAS	90 DÍAS
Descripción	Crema blanca, de consistencia suave, libre de grumos	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
pH	6.0 - 7.0	6.55	6.26	6.52	6.59
Identidad	A pasar conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Valoración	90 - 100 % , de lo indicado en la formulación	101.47 %	102.36 %	101.91 %	100.60%
Microbiología	Libre de microorganismos patógenos	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

b). Tabla XIX. Estabilidad de Ketoconazol crema a 4°C

PRODUCTO:	KETOCONAZOL CREMA
CONDICIONES	4 ° C

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	INICIAL	30 DÍAS	60 DÍAS	90 DÍAS
Descripción	Crema blanca, de consistencia suave, libre de grumos	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
pH	6.0 - 7.0	6.55	6.52	6.79	7.19
Identidad	A pasar conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Valoración	90 - 100 % , de lo indicado en la formulación	101.47 %	101.40 %	101.50 %	101.78%
Microbiología	Libre de microorganismos patógenos	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

c). Tabla XX. Estabilidad de Ketoconazol crema a 40°C/75% H.R

PRODUCTO:	KETOCONAZOL CREMA
CONDICIONES	40°C/75% H.R

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	INICIAL	30 DÍAS	60 DÍAS	90 DÍAS
Descripción	Crema blanca, de consistencia suave, libre de grumos	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
pH	6.0 - 7.0	6.55	6.44	6.81	6.99
Identidad	A pasar conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Valoración	90 - 100 % , de lo indicado en la formulación	101.47 %	102.38 %	102.59 %	101.19%
Microbiología	Libre de microorganismos patógenos	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

d). Tabla XXI. Estabilidad de Ketoconazol crema a temperatura de anaquel.

PRODUCTO:	KETOCONAZOL CREMA
CONDICIONES	TEMP. ANAQUEL

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	INICIAL	30 DÍAS	60 DÍAS	90 DÍAS
Descripción	Crema blanca, de consistencia suave, libre de grumos	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
pH	6.0 - 7.0	6.55	6.41	6.93	6.79
Identidad	A pasar conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Valoración	90 - 100 % , de lo indicado en la formulación	101.47 %	102.0 %	100.58 %	101.60%
Microbiología	Libre de microorganismos patógenos	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

8. DISCUSION DE RESULTADOS

El desarrollo de Ketoconazol crema al 2%, comprendió varias etapas, la primera de ellas, fué la revisión bibliográfica, la cual nos proporcionó información acerca de la actividad farmacológica y antimicótica del principio activo, así como de sus propiedades fisico-químicas generales. A partir de ésto, se procedieron a realizar los estudios de Preformulación, mediante los cuales, se determinó que el Ketoconazol es un principio activo susceptible de hidrólisis tanto ácida como básica, así como también, que es fotosensible (Tabla VIII y XIX). Pudo observarse que cuando el Ketoconazol era expuesto directamente a la luz en un período de 12 horas, mostraba ya un ligero cambio de color (de blanco a rosa), y a las 24 horas el cambio era ya total (rosa claro totalmente).

Al realizar los estudios de compatibilidad fármaco-excipientes (Tabla X), se observó que el principio activo presentó una marcada degradación con la mayoría de los excipientes probados, al exponerlos a la luz, lo que comprobó su fotosensibilidad. En este estudio, se observó la marcada

incompatibilidad del Ketoconazol con los parabenos, incluso se probaron con un antioxidante, y se encontró que a pesar de este no se inhibía la degradación. De los resultados de éste estudio se procedieron a elegir los excipientes que integrarían la formulación buscada. Finalmente, se eligieron 2 formulaciones, en base al diseño planteado (Tabla XI), las cuales se probaron hasta ajustarles la concentración adecuada de *base 1* y *base 2*. A la formulación obtenida, se le procedió finalmente, a ajustar su HLB (Tabla XI), obteniéndose una crema con una concentración de *base 1* y *base 2* de 4.1:4.1 y un HLB óptimo de 12.65.

Ya establecida la formulación, se fabricaron 3 lotes piloto. Durante la fabricación de los mismos, se fueron controlando cada una de las variables que resultarían críticas para el proceso de manufactura de ***Ketoconazol crema al 2%***, éstas fueron: la fotosensibilidad del activo, por lo que el proceso se llevó a cabo en recipientes protegidos de la luz, la temperatura de unión de fases, ésta debe estar a $80^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ para evitar la separación de las mismas. Estos lotes fueron sometidos a estudios de Estabilidad durante 3 meses, los resultados (Tablas XVIII a XIX), demostraron que

la formulación cumple con las especificaciones establecidas para el producto, sin presentar degradación, después de 90 días, evaluando las muestras cada 30 días.

Por otro lado, se realizó el Desarrollo y Validación del Método Analítico, para cuantificar e identificar al principio activo, empleando como técnica analítica Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR), como primer paso de la metodología, se eligió, al *metanol*, como disolvente adecuado para la extracción del **Ketoconazol**, de la crema, con base en las pruebas de solubilidad hechas al principio del estudio, después, se procedió a elegir la fase móvil, tomando en consideración la estructura del activo, la cual nos indicó la polaridad del mismo, y de esta forma nos dio pauta para elegir a los disolventes adecuados que formarían la fase móvil apropiada. Teniendo estos 2 parámetros establecidos, se procedió a optimizar los volúmenes de inyección de la muestra y la velocidad de flujo de la fase móvil.

Una vez establecidas las condiciones cromatográficas del método, se procedió a validarlo, para lo cual se evaluaron los parámetros de: especificidad, exactitud (Tabla XV), linealidad del sistema, linealidad del método (Tabla XVI y XVII) , precisión y reproducibilidad (Tabla XIII). En la especificidad del método, pudimos constatar que no había interacciones principio activo-excipientes, ni interferencias debidas a productos de degradación. En cuanto a la linealidad del sistema (Figura 3), se encontró una relación altamente significativa, entre la concentración del analito y la respuesta obtenida, por lo cual, se infiere que, el sistema es lineal en el intervalo de concentraciones especificado. En relación, a la evaluación de la linealidad del método (Figura 4) , se observó también una relación altamente significativa entre los miligramos adicionados y los miligramos recuperados, por lo que podemos inferir que, el método es lineal en el intervalo de concentraciones establecido.

En la evaluación de la exactitud y reproducibilidad del método (Tabla XIII y XV), el análisis de varianza (Tabla XIV), para determinar el efecto de los analistas, y de los días, nos indicó que como $F_{cal} < F_{cor}$ para la fuente de variación

día-analista, no existe efecto de los días para un analista, ni tampoco efecto del analista, por tanto, podemos inferir que, el **método es reproducible y preciso** para los fines que se requiere.

9. CONCLUSIONES

1. La revisión bibliográfica hecha sobre Ketoconazol, nos permitió reducir tiempo en el desarrollo de la Crema, porque de ella obtuvimos la información general sobre el comportamiento del fármaco y de como manejarlo.
2. Los estudios de preformulación nos dieron la pauta para conocer las interacciones que se pueden dar entre el Ketoconazol y los diferentes excipientes probados, los cuales nos permitieron obtener una formulación estable, y nos dieron herramientas para establecer las condiciones de fabricación de la crema.
3. El diseñar matrices experimentales para establecer las concentraciones óptimas de base y el HLB de la formulación, nos permitió obtener una formulación estable que cumple con los requisitos de calidad esperados, en un corto plazo.

- 4.. Las pruebas de ciclado fueron una herramienta útil para obtener resultados a corto plazo, y de esta manera pudimos reducir tiempo en la obtención de Ketoconazol crema.

5. Al realizarle los estudios de Estabilidad Acelerada a Ketoconazol crema, en el envase primario elegido (tubo de aluminio con recubrimiento epóxico), nos dió resultados totales del comportamiento del producto en el mismo, y nos demostró que es el envase adecuado para tal fin.

6. La validación del Método Analítico, para cuantificar e identificar Ketoconazol, en la crema desarrollada, nos dió la seguridad de que el método es confiable, específico y reproducible, lo cual trae como consecuencia que el método cumple con las expectativas para las que fue creado.

10. BIBLIOGRAFIA

1. **The Index Merck : An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals, 11a. edición; Ed. Merck and Co.; U.S.A (1989); 5183.**
2. **Jackson; Clarke "Isolation and Identification of Drugs"; second edition; The Pharmaceutical Press; London (1986); 696-697.**
3. **Medoff; "Ketoconazol"; Lancet; 1; 1982; 319-320.**
4. **Heel; "Ketoconazol: A Review of its Therapeutics Efficacy in Superficial and Systemic Fungal Infections"; Drugs; 23(1); 1982; 1-35.**
5. **Borgers; "Mechanism of Action of Antifungal Drugs, with Special Reference to de Imidazole Derivatives"; Review of Infections Diseases; 2(4); 1980; 520-527.**
6. **Beverly, H.; "Belgian oral antifungal agent looks promising"; J. American Medical Association; 243(1); 1980; 12.**
7. **Goodman and Gilman; "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica"; Séptima edición; Ed. Médico Panamericana; Argentina (1988); 1166-1167.**
8. **Litter, M.; "Farmacologia Experimental y Clínica"; Séptima edición; Ed. El Ateneo; Argentina (1988); 1638-1640.**
9. **Martindale; "The Extra Pharmacopoeia"; Twenty-eight edition; The Pharmaceutical Press; London (1982); 726.**

10. **Katzung; "Farmacología Básica y Clínica"; Cuarta edición; Ed. El Manual Moderno; México (1991); 598-600.**
11. **Becher, P; " Emulsiones teoría y práctica "; Ed. Blume; España (1972); 1, 2, 332-335, 287-294.**
12. **Figuroa; "Glosario Farmacológico"; Editorial Limusa; México (1991); 170.**
13. **Lachman; "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy"; Third edition; Lean and Febiger; U.S.A (1986); 502-550.**
14. **Wilkinson; "Cosmetología de Harry"; Ediciones Díaz de Santos; Madrid (1990); 807-810.**
15. **Helman; "Farmacotecnia Teórica y Práctica"; C.E.C.S.A; México (1981); 2401-2403.**
16. **Roman; "Innovación y Desarrollo Farmacéutico"; Asociación Farmacéutica Mexicana; México (1990); 241-245.**
17. **"El Sistema HLB: una guía que ahorra tiempo en la elección de emulsificantes"; ICI Americas Inc.; Canamex (1980).**
18. **Döir, A.; "Elementos de Tecnología Farmacéutica"; Ed. Acribia; España (1979); 101-103.**
19. **Osol, A.; "Remington's Pharmaceutical Sciences; 16th edition; Mack Publishing Company; U.S.A (1980); 1533-1534.**
20. **Howard; "Pharmaceutical Dosage and Drug Delivery Systems"; LippinCott Company; U.S.A (1980); 92-99, 322-333.**

21. Banker; "Modern Pharmaceutics"; Second edition; Marcel Dekkers, Inc.; U.S.A (1990); 300-350.
22. Sprowls, J.; "American Pharmacy Textbook of Pharmaceutical Principles: Processes and Preparations"; fifth edition; Lippincott Company; U.S.A (1960); 276-284, 252-258.
23. Lieberman; " Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems "; Vol. 1; Marcel Dekker, Inc; U.S.A (1988); 199-219.
24. Castellan; "Fisicoquímica"; Fondo Educativo Interamericano; México (1987); 432-467.
25. Maron y Prutton; " Fundamentos de Fisicoquímica "; Ed. Limusa; México (1989); 813-822, 868-869.
26. Walstra; "Principles of emulsion Formation"; Chemical engineering Sciences; 48(2); 1993; 333-349.
27. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; Quinta edición; 46, 731, 732, 1334, 1335, 151-154, 223-225.
28. Rhones; " Cyclic temperature stress testing of Pharmaceuticals "; Drug Development and Industrial Pharmacy; 18(19); 1992; 2101-2103.
29. Kumar; "Critical Factors in Developing Pharmaceutical Formulation"; Pharmaceutical Technology; 16(4); 1992; 86-92.
30. Sandell; "Pharmaceutics Galenical Pharmacy"; Stocholom (1968); 346-358.
31. Remington; " Farmacia "; Vol. 2; 17ª edición; Ed. Médico Panamericana; Argentina (1987); 2001-2012, 1908-2146, 2196-2205, 2185-2186.

- 32." Handbook of Pharmaceuticals Excipients "; American Pharmaceutical Association; U.S.A (1983); 63-66, 225-227, 301-303, 284-288, 148, 241-242.**
- 33. Pérez, M.; "Desarrollo de una Forma Farmacéutica semisólida para Isoprofen y Carisoprodol"; ENEP Zaragoza; México (1991); UNAM.**
34. United States Pharmacopeia XXIII, pág 1982.
35. Lual, "Componentes para un programa de validación de Métodos Analíticos", **Pharma News**