

16
2ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"DESARROLLO DE UNA FORMA FARMACEUTICA
DE APLICACION LOCAL"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A

MARIA DEL SOCORRO CAMARGO SANCHEZ



MEXICO, D. F.

EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

1998

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

262654



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

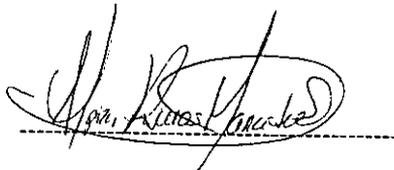
PRESIDENTE	PROF. JOAQUÍN PÉREZ RUELAS
VOCAL	PROF. JOSÉ LUIS IBARMEA ÁVILA
SECRETARIO	PROF. MARÍA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS.
1er. SUPLENTE	PROF. JOSÉ BENJAMÍN ROBLES GARCÍA
2do. SUPLENTE	PROF. VILLACAMPA RAMOS JOSÉ DE JESÚS

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

Laboratorio de Tecnología Farmacéutica. Depto de Farmacia.

Facultad de Química. U.N.A.M.

ASESOR DEL TEMA :



Handwritten signature of María del Socorro Alpizar Ramos, written in black ink over a dashed horizontal line.

Q.F.B. MARÍA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS

SUSTENTANTE :



Handwritten signature of María del Socorro Camargo Sánchez, written in black ink over a dashed horizontal line.

MARÍA DEL SOCORRO CAMARGO SÁNCHEZ

*Quien obtiene una victoria
sobre otros hombres es fuerte
pero quien obtiene una victoria
sobre sí mismo es todopoderoso.*



*En algun momento a todos nos espera la victoria o la derrota.
A algunos la derrota los destruye. A otros la victoria los
empequeñece y envilece. Hay grandeza en aquel que triunfa por
igual sobre la derrota y la victoria.*

*Las cosas grandes no son por fuerza mejores
que las pequeñas.
Los girasoles no son mejores
que las violetas.*



*Podrá haber veces en que seamos impotentes para impedir la
injusticia, pero nunca debemos callar nuestra protesta*

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS:

*A Dios, ese ser que fui conociendo poco a poco y
del cual vi su grandeza, a través
del conocimiento; un ejemplo de ello :
la vida.*



*A mis padres por darme la vida, por darme un buen ejemplo,
por su cariño, confianza, apoyo, sacrificios,
y por su gran paciencia.
¡GRACIAS! ¡ LOS QUIERO !*



*Para mi hermano con
un gran respeto y cariño*

A ti
Gerardo Pacheco Hernández.



*Pedro Villanueva, René Caneda, Oscar Tejeda,
quienes siempre me han escuchado y alentado
en los momentos difíciles y tristes de mi vida;
y con quienes también he reído.
Un agradecimiento muy sincero
Ocupan un lugar especial
en mi mente y mi corazón.*

*Más que un agradecimiento, un reconocimiento
a dos personas que son dignas de ejemplo y admiración;
al recordarlas en mis momentos difíciles,
me enseñan lo que es tener una
gran fortaleza para vivir.
¡ Gracias! a :*

*Silvia García Longoria y Rosa María Vázquez
Martínez.*



*Emma González, Adriana Pérez, Norma Méendez,
Rosa María Vázquez, Yanet, Enrique Orozco,
Francisco Méendez, Carmen Durán, Noel Menera,
Natalia Alarcón, Guadalupe Rincón, Eduardo G.
¡ Gracias por los momentos vividos y que compartimos
juntos!*

*A Bob Jhonson y Prof. Ernesto Zeller.
con gratitud por la ayuda desinteresada
que me brindaron durante un tiempo
y que forma parte de este logro.*



*A la Universidad Nacional Autónoma de México
a la Facultad de Química y
a los profesores que forman parte de ella
y que me ayudaron en mi formación profesional
compartiendo sus conocimientos.*

*Al Ing. Joaquín Pérez Ruelas por el apoyo brindado,
al Q.F.B. José Luis Ibarnea Ávila
les agradezco el tiempo dedicado
a la revisión de esta tesis.*



*Q.F.B. Ma. del Socorro Alpizar Ramos,
Maestra le agradezco el haberme asesorado en este trabajo,
el tiempo empleado para la revisión de esta tesis,
su apoyo y comprensión pero sobre todo
su gran paciencia y amistad..*

*A aquellas personas que alguna vez me ayudaron,
me escucharon, y me brindaron un poco de ellas
y que en este momento escapan de mi mente,
también gracias.*



*Durante la vida, todo lo que hacemos y toda la gente que se nos
cruza en el camino nos deja algo. Y una parte pequeña de todo lo
que experimentamos se queda en cada persona que hemos
conocido y nada se pierde. Eso es lo eterno; esas gotitas de
experiencia es un vasto río que no tiene fin.*

INDICE :

CONTENIDO	Página.
-INTRODUCCIÓN.....	1
-CAPÍTULO I OBJETIVO	
Objetivo.....	3
-CAPÍTULO II GENERALIDADES.	
2.1 Función de la piel.....	6
2.2 Constitución de la piel.....	6.
2.3 Proceso de absorción de los fármacos.....	12
2.4 Factores que afectan la absorción de fármacos a través de la piel.....	15
2.5 Inflamación.....	18
2.6 Clasificación de los antiinflamatorios.....	20
2.7 Mecanismo de acción de los antiinflamatorios.....	23
2.8 Barras.....	24
2.9 Piroxicam.....	27
-CAPÍTULO III DESARROLLO EXPERIMENTAL.	
3.1 Materias primas.....	33
3.2 Técnica experimental.....	37

3.3 Procedimiento de manufactura.....	44
---------------------------------------	----

-CAPÍTULO IV RESULTADOS

Resultados.....	48
-----------------	----

-CAPÍTULO V ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Análisis de resultados.....	52
-----------------------------	----

-CAPÍTULO VI CONCLUSIONES.

Conclusiones.....	55
-------------------	----

-CAPÍTULO VII BIBLIOGRAFÍA.

Referencias bibliográficas.....	57
---------------------------------	----



INTRODUCCIÓN

INTRODUCCION

Al desarrollar productos farmacéuticos debe tenerse en cuenta siempre el objetivo del mismo, que es el bienestar del paciente, para lo cual deben considerarse aspectos tales como el terapéutico, el económico, la seguridad y la facilidad de administración.

En este trabajo se busca desarrollar una forma farmacéutica que considere los aspectos señalados anteriormente.

Específicamente, se desarrollará una forma farmacéutica de uso local y en la que se dosificará un principio activo con propiedades antiinflamatorias, dicho producto podrá ser usado en lesiones post-traumáticas o del aparato músculo-esquelético, tales como tendinitis, tensiotivitis, periartrosis, torceduras, distensiones o dolores bajos de espalda e incluso en problemas leves de artritis.

En estos padecimientos la inflamación es una reacción de defensa de los tejidos conectivos y circulares, y se desencadena a consecuencia de una lesión celular; para contrarrestar este problema, se recomiendan primeramente los antiinflamatorios de tipo no esteroidal, ya que estos reducen los riesgos secundarios que con otro tipo de antiinflamatorios (esteroideos) podrían causarse.

Tomando en cuenta las consideraciones anteriores, el principio activo del cual se hará uso para el desarrollo de la forma farmacéutica será del tipo no esteroidal.

CAPÍTULO I

OBJETIVO

OBJETIVO :

Desarrollar una forma farmacéutica semisólida de aplicación tópica, utilizando un antiinflamatorio no esteroideo (Piroxicam), como principio activo; así como realizar prueba de ciclado para evaluar la estabilidad física del producto.

CAPÍTULO II

GENERALIDADES

GENERALIDADES

2.1 FUNCIÓN DE LA PIEL.

La piel es una cubierta fuerte y elástica que reviste el organismo y lo protege contra lesiones por traumatismo o infección, también actúa como una barrera para la absorción de sustancias del cuerpo hacia el exterior y contradictoriamente puede servir como una vía para que penetren medicamentos u otras sustancias químicas a la circulación.¹

Regula la temperatura del cuerpo, facilita la atracción sexual entre las especies, debido a las secreciones apocrinas y también sirve de receptor para los estímulos externos (Presión, temperatura).²

La piel es realmente compleja, para darse cuenta de esta característica basta ver los siguientes datos: un centímetro cuadrado de piel posee 5 folículos pilosos, 15 glándulas sebáceas, 100 glándulas sudoríparas, 4 metros de nervios y un metro de vasos sanguíneos, 500 organelos sensitivos y 6 millones de células.³

2.2 . CONSTITUCIÓN DE LA PIEL¹

La piel está formada de varias capas : una delgada y áspera en la parte superior, la epidermis y otra gruesa, que se encuentra debajo de la primera, la dermis .(Ver figura No. 1).

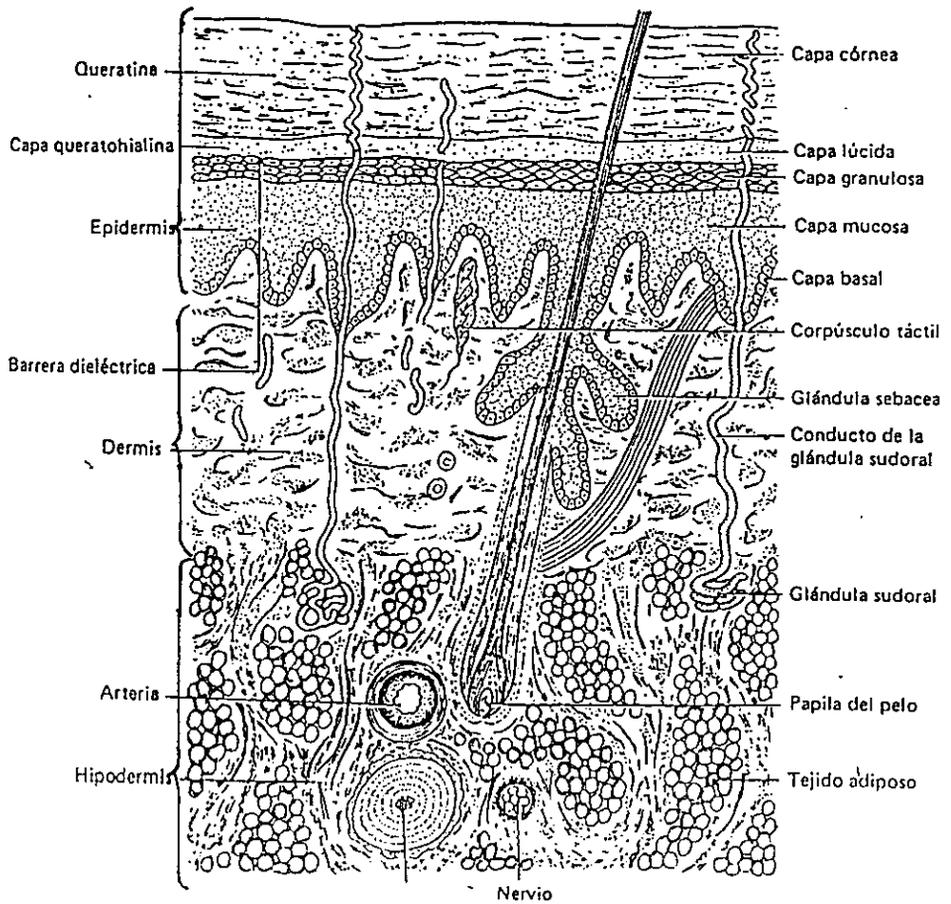


Fig. 1. Corte esquemático de la piel normal

La epidermis es una capa relativamente deshidratada (10-25 % de agua), su principal función es la de servir de barrera, impide la fuga de agua, electrolitos y sustancias nutritivas, así mismo protege de la penetración de agua y sustancias extrañas.

El principal tipo de células de la epidermis es el queratinocito, ésta comprende más del

90 % de células de la capa epidérmica. Como tal, este es el tipo de células responsables de la formación de la capa protectora (epidermis) que repele patógenos, protege contra pérdida de fluidos y es resistente a la abrasión.

La epidermis a su vez está formada por varias capas, la capa celular más externa formada por células muertas , ayuda a mantener la hidratación de la epidermis , ya que es más rica en vapor de agua que el aire del medio ambiente, además también contiene anhídrido carbónico que es un absorbente de las radiaciones infrarrojas .

Por debajo de la epidermis, existe una película líquida generada por el sudor y por la transpiración insensible, ambos tienen un componente en común: el agua, la cual confiere a la epidermis, la hidratación que da flexibilidad a la piel y reduce la descamación. Existe una capa lipídica que impide la entrada de agua, pero que sí permite su salida, esta capa se encuentra debajo de la capa acuosa y está constituida por los triglicéridos propios de la piel, ácidos grasos libres, escualeno y sus productos de oxidación, fosfolípidos y varios esteroides como el colesterol que ocupa un porcentaje de 20% aproximadamente.

Por debajo de estas capas, se tienen distintas cubiertas celulares que constituyen la epidermis(fig No.2).

De afuera hacia adentro estas capas son :

-
-
- **Estrato córneo**, el cual está formado por varias hileras de células aplanadas, muertas y sin núcleo. Son una cubierta de queratina rodeando una parte central de grasa. La función principal del estrato córneo es la defensa mecánica contra la abrasión por uso, permitiendo además mediante la descamación, eliminar los microorganismos que se depositan sobre ella.
 - **Estrato lúcido**, constituido por una fina capa de dos o tres hileras de células aplanadas, sin núcleo y perfectamente visible como una línea transparente y refringente en las capas espesas de la epidermis, como son las palmas de las manos. En esta capa se lleva una intensa actividad queratogénica.

Estrato granuloso, formado por tres o cuatro capas de células que presentan una gran retracción nuclear y el citoplasma está cargado de voluminosas granulaciones de queratohialina, precursora de grasa cutánea. Al igual que el estrato lúcido, el estrato granuloso es rico en compuestos de azufre, que son la base de las reacciones que conducen a la síntesis de la queratina. Por debajo de estos estratos aparecen las capas mucosas genuinas:

- **Capa mucosa de Malpighi**; formada por varias capas de células gruesas, columnares, unidas por fibrillas, lo cual les da cohesión, resistencia a las acciones del exterior y elasticidad. Contiene cantidades variables de líquido intracelular las que se ven aumentadas en la inflamación y el edema.
- **Capa basal o germinativa**, constituida por una sola hilera de células en activa mitosis y que es la generadora de toda la epidermis.

La dermis, debido a su espesor (3-5 mm) tiene capacidad para alojar vasos sanguíneos y linfáticos, folículos pilosos, glándulas sebáceas (que liberan un aceite que lubrica la piel y la protege del agua), glándulas sudoríparas (las cuales "refrescan" al cuerpo) y terminaciones nerviosas que son sensibles al dolor, a presión y a la temperatura, todo esto embebido en una sustancia viscosa, constituida por mucopolisacáridos y ácidos hialurónicos. Está compuesta de colágeno (78%) y elastina; entre la interfase de la epidermis y la dermis se encuentran los melanocitos los cuales producen un pigmento, la melanina la cual es depositada dentro de los queratinocitos.

Es una capa relativamente hidratada (60-70 % de agua).

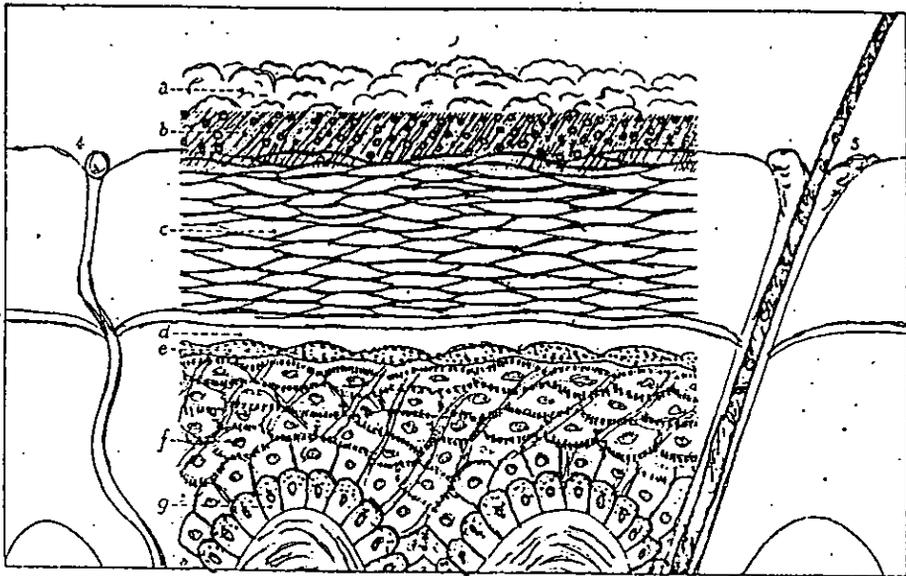


Fig. 2 1. Capas epicutóneas: a, manto aéreo; b, mantos sudoral y lípido emulsionados; c, manto córneo. 2. Capas epidérmicas en degeneración; d, estrato lúcido; e, estrato granuloso. 3. Capas epidérmicas vivas; f, estrato malpighiano; g, estrato basal. 4. Poro sudorífero y esférula sudoral. 5. Orificio pilosebáceo y secreción sebácea

Una tercera capa la forma *la hipodermis*, la cual se encuentra poco vascularizada y se considera como una capa grasa; esta capa actúa como aislante térmico y absorbente mecánico de choques el espesor de esta capa es variable, ya que va a depender de la constitución física del individuo.

2.3 PROCESO DE ABSORCIÓN DE FÁRMACOS ATRAVÉS DE LA PIEL.⁴

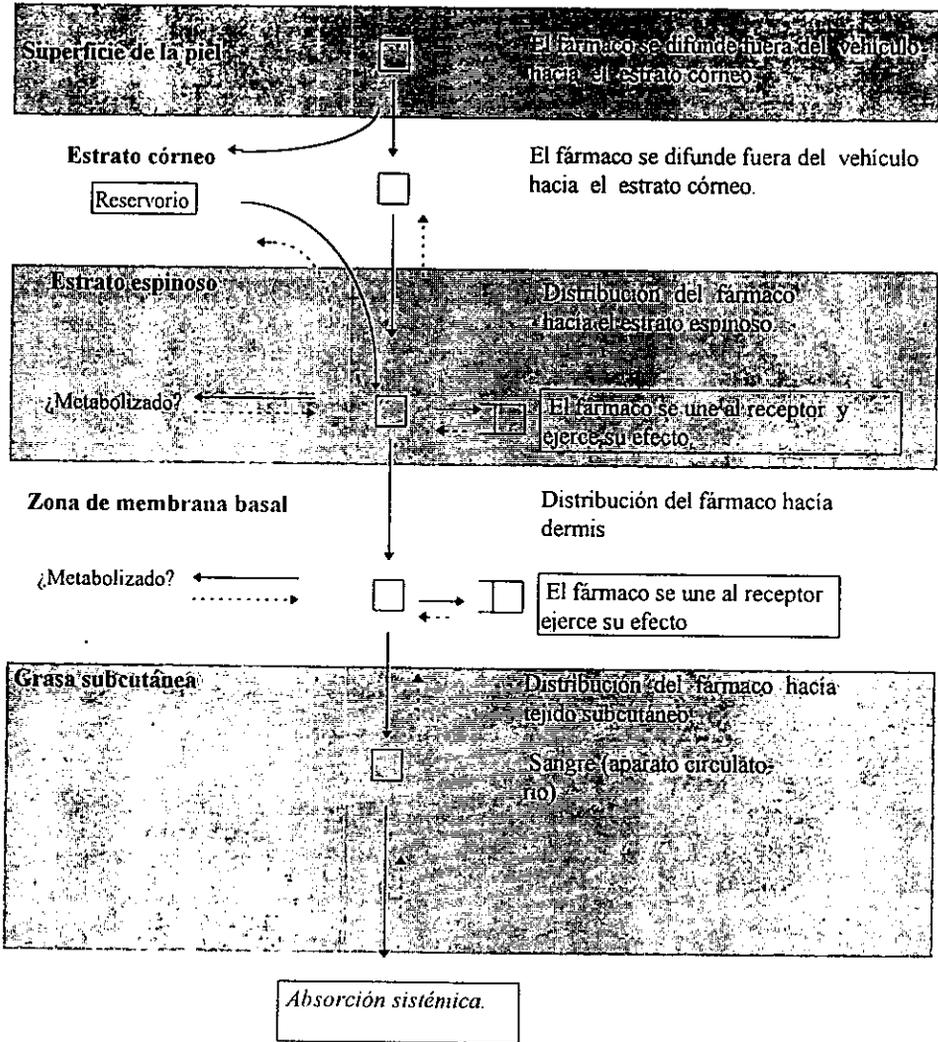
El conocer la conformación de la piel nos es útil para comprender los fenómenos relacionados con la acción terapéutica de la medicación tópica, por lo que cabe mencionar el proceso de la absorción percutánea, mediante el cual una sustancia pasa por la superficie de la piel a su sitio de acción o a la circulación sistémica.

Para que un fármaco actúe, primero debe absorberse y así llegar a su célula blanco en cantidades adecuadas, por lo que hay que tomar en cuenta las diferentes etapas por las que un fármaco tiene que pasar durante el proceso de absorción percutánea; primeramente en la superficie de la piel el fármaco se va a difundir fuera del vehículo hacia el estrato córneo, una vez ahí el fármaco se difunde a través de este estrato, en donde una cantidad del fármaco puede pasar

al reservorio y de ahí pasar al estrato espinoso, y otra cantidad pasar al estrato espinoso directamente en donde se va a distribuir y si se encuentra con su receptor se va a unir a él o bien puede ser metabolizado, en caso de no ser su sitio de acción, el fármaco sigue difundándose hacia la zona de membrana basal y se distribuye hacia la dermis, en donde también puede encontrarse con su receptor y ejercer su efecto o puede ser metabolizado, pero también puede seguir su camino hacia la capa de la hipodermis en donde el fármaco se distribuye hacia tejido subcutáneo y puede encontrarse en aparato circulatorio (en sangre) y tener finalmente una absorción sistémica.

Cabe señalar que al aplicar una forma posológica sobre la piel, hay inicialmente un lapso de inducción (período "lag") en el que el fármaco comienza su difusión. Durante este período "lag", el aparato ofrece una barrera para la entrada inicial de algunas moléculas que llegan por tal vía a la dermis. Pero una vez que termina el período de inducción y se establece un flujo uniforme proporcional a la concentración del fármaco, el estrato córneo se transforma en la ruta principal de entrada.¹ (ver figura No.3)

Figura No. 3 Representación esquemática de la ruta de absorción de fármacos vía cutánea.



2.4 FACTORES QUE AFECTAN LA ABSORCIÓN DE FÁRMACOS A TRAVÉS DE LA PIEL.

El grado de penetración de un fármaco a través de la piel va a depender de varios factores tales como:

- Impermeabilidad cutánea.
- Estado de la piel.
- Zona de aplicación.
- Hidratación de la piel.
- Temperatura.
- Concentración del fármaco.

-Impermeabilidad cutánea.

La absorción ocurre por difusión alrededor y a través de las células que constituyen la piel. Existe cierta absorción a lo largo de los folículos pilosos o de los conductos sudoríparos. En el caso de la unidad pilosebacea, la porción del conducto situada por debajo del embudo o sea de la desembocadura de la glándula, forma cuerpo con la luz dificultando la entrada de agua y líquidos acuosos, aunque el ingreso de sustancias hidrosolubles es teóricamente posible en el

caso del conducto sudoríparo, pero la corriente electrosmótica que impulsa el sudor hacia el exterior la dificulta.

Existen variaciones regionales de la permeabilidad cutánea, debidas al diferente espesor de la dermis y al número y tamaño de los folículos pilosebáceos que constituyen el grado de penetración, este será mayor en las zonas más densamente pilosas y menor en aquellas carentes de folículos.

-Estado de la piel.

La piel sana es continua, lisa, suave, resistente, flexible, elástica, extensible, tersa, turgente, húmeda, pero si la piel se encontrase dañada ya sea por la acción de detergentes o jabones, por accidentes por una enfermedad cutánea o por cualquier otra causa, esto traería como consecuencia que la capa cornea disminuya y por lo tanto su capacidad oclusiva, de retención hídrica y de defensa también disminuyan.

-Zona de aplicación.

Como se mencionó anteriormente existen diferencias topográficas en la penetración debido a los distintos espesores del estrato corneo por ejemplo en las palmas de las manos y pies, son impermeables excepto para el agua, mientras que a piel del escroto, cara posterior de la oreja, dorso de la mano, son de especial permeabilidad.

- Hidratación de la piel.

La hidratación de la piel es un factor importante en la absorción percutánea ya que si la piel esta seca tiene cierto grado de permeabilidad, debido a que si no esta óptimamente hidratada, se hace mas quebradiza y se agrieta con mayor facilidad, y esto hace que se favorezca la penetración de los fármacos u otras sustancias. Y si la piel se encuentra bien hidratada también se aumentará el porcentaje de sustancias que penetren en ella debido a el ablandamiento y al consecuente efecto “esponja” que hace que los poros incrementen su tamaño acarreando un gran flujo de sustancias.⁵

-Temperatura.

Un descenso térmico produce un enfriamiento superficial, lo cual implica una menor permeabilidad. Las formas farmacéuticas tópicas se aplican por frotamiento o masaje suave promoviendo un flujo local de sangre e incrementando así la temperatura. Una vasodilatación incrementan la transferencia de fármacos.

-Concentración de fármaco.

Un factor importante en la transferencia percutánea, es la concentración del fármaco, se sabe que la cantidad de fármaco absorbido percutáneamente por unidad de superficie, aumenta a medida que lo hace su concentración en el excipiente, aunque llega un momento en el que al ir aumentando la concentración se alcanza un nivel en que la cantidad que penetra se hace constante y uniforme, aunque dicha concentración siga aumentando, por saturación de la piel.

2.5 INFLAMACIÓN.⁶

-Inflamación

La inflamación se define como la respuesta fisiopatológica fundamental cuyo objetivo es la eliminación de cualquier estímulo nocivo introducido en el hospederio. Estos estímulos nocivos incluyen agentes químicos, físicos y biológicos.

La inflamación se caracteriza por los cuatro síntomas fundamentales de Paracelso: tumor, calor, rubor, y dolor, aunque también podría agregarse un quinto síntoma llamado de Galeno: la inpotencia funcional.

De manera general inflamación se clasifica en aguda y crónica.

La *reacción aguda* se observa de forma óptima en la piel donde ciertos estímulos como sustancias cáusticas, quemaduras y heridas, infecciones y alérgenos provocan los cuatro componentes clásicos de la respuesta inflamatoria. Cuando el tejido es lesionado, se produce una compleja respuesta, la cual se inicia con una vasoconstricción pasajera, seguida de vasodilatación local con aumento de riego sanguíneo, originando el enrojecimiento y el aumento de temperatura. Los mediadores de la dilatación incluyen histaminas, serotonina, quininas y prostaglandinas (PGE1, la PGE2 y la PG12). Durante esta etapa la inflamación puede detenerse con antihistamínicos, pero cuando la lesión es intensa existen otros mediadores que mantienen la vasodilatación, ya que al progresar la respuesta inflamatoria, el endotelio vascular se inflama, aumentando su permeabilidad provocando un aumento en la viscosidad de la sangre por pérdida de líquido plasmático hacia el tejido lastimado. El dolor causado por la inflamación depende de las estimulaciones de las terminaciones nerviosas por sustancias como la histamina, serotonina, aminas, pH ácidos, y potasio procedentes de las células lesionadas, así mismo la hinchazón contribuye al dolor y las prostaglandinas presentes disminuyen el umbral de las terminaciones sensitivas (hiperalgesia). El dolor se aumenta con el movimiento de la región inflamada siendo esto la causa principal de la pérdida de función.

La *reacción crónica* se caracteriza por dolor persistente, tumefacción y proliferación celular con una pérdida crónica e importante de la función como la observada en la artritis reumatoide. En este caso el rubor y el calor pueden estar ausentes.

La inflamación crónica ocurre cuando no se controla o elimina la respuesta inflamatoria inicial. Esta situación es común en trastornos como silicosis, tuberculosis, enfermedad de la colágena y en particular en los trastornos autoinmunes. En general la invasión del tejido conectivo origina la formación del tejido fibroso (fibrosis). Una de las manifestaciones más graves de los procesos inflamatorios es sin duda, la artritis reumatoide.

2.6 CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIINFLAMATORIOS.⁶

Los agentes antiinflamatorios pueden clasificarse dentro de dos grandes grupos:

- 1) Los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE) cuyo prototipo es la aspirina, y entre los cuales se encuentra el Piroxicam.
- 2) Las hormonas glucocorticoides suprarrenales o antiinflamatorios esteroides (AIE) el prototipo es la hidrocortisona (cortisol).

En la siguiente tabla se muestran las principales características de los AINE y AIE.⁷

	AINE	AIE
Lugar de acción	Preferentemente periférica	Preferentemente central
Eficacia	Moderada	Intensa
Aplicación preferente	Cefaleas, artralgias, mialgias, dolores moderados.	Dolores viscerales, intensos
Otras acciones	Antitérmica, antiinflamatoria, analgésica, antiagregante, irritabilidad gástrica.	Narcosis, sueño, dependencia, tolerancia

Los AINE pueden subdividirse a su vez en inhibidores de la prostaglandinas sintetasa (IPS) o no inhibidores de la prostaglandinas sintetasa (no-IPS). Los IPS están representados por los compuestos derivados del ácido carboxílico o del ácido enólico, mientras que los no-IPS constituyen un grupo heterogéneo de compuestos químicamente no relacionados, clasificados de acuerdo con sus efectos sobre los diversos síntomas o enfermedades.

Principales clases de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Inhibidores de la prostaglandina sintetasa (IPS).	No inhibidores de la prostaglandina sintetasa (no-IPS).
---	---

Derivados del ácido carboxílico	Derivados del ácido enólico	Para-aminofenoles	Agentes antiartritis reumatoidea	Agentes antigotosos
Ácidos: Salicílico	Pirazolonas	Fenacetina	Oro	Colchicina
Acético	Oxicams	Acetaminofeno	Inmunosupresores	Alopurinol
Propiónico			Penicilamina	Uricosúricos
Fenámico.			Levamisol	Probenecid
			Antipalúdicos	Sulfipirazona
			Cloroquina	
			Hidroxicloroquina	

La anterior clasificación es la más común, aunque pueden existir otras clasificaciones, por ejemplo también se clasifican en dos grupos: los fármacos *antiinflamatorios ácidos*, como los salicilatos, pirazolonas, derivados indólicos, oxicams; y los *antiinflamatorios no ácidos*, como el paracetamol, los derivados del feniloxadiazol y los antiinflamatorios específicos, como las 4 aminoquinolinas, penicilamina, colchicina, etc

2.7 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIINFLAMATORIOS.^{6,8}

La hipótesis más extendida es que la acción básica que fundamenta la mayoría de los efectos farmacológicos de los AINE es la inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa (ver figura No. 4), enzima que convierte el ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos, los cuales se transforman en prostaglandinas y tromboxanos.

Las prostaglandinas son mediadores del fenómeno inflamatorio, sensibilizan al efecto analgésico de las cininas y aminas, están implicadas en la producción de fiebre, son antiulcerosas e incrementan la contractilidad uterina. Los tromboxanos son factores que favorecen la agregación plaquetaria y son vasoconstrictores, mientras que las prostaciclina son vasodilatadores y antiagregantes plaquetarios.

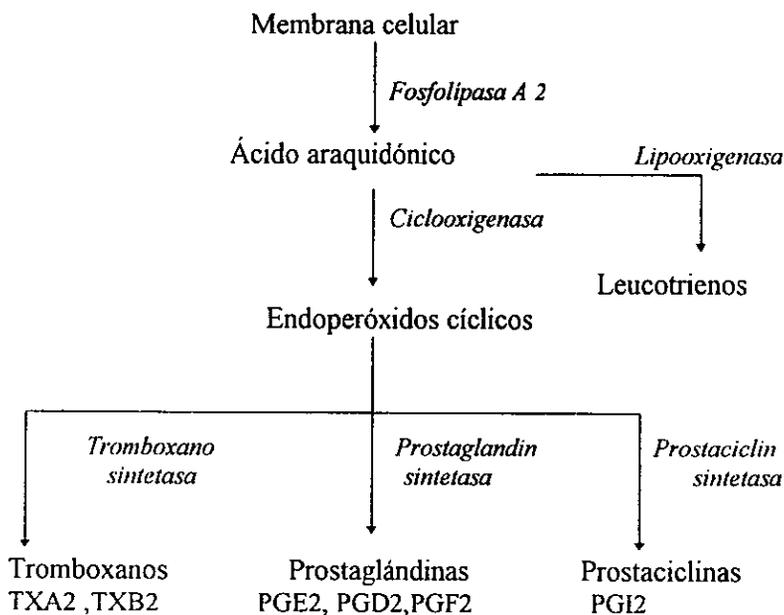


Figura No. 4 .Biosíntesis de prostaglandinas.⁸

2. 8 BARRAS.^{9,10}

Las barras son presentaciones semisólidas de aplicación tópica, las cuales deben fundirse a temperatura corporal; son sistemas químicos complejos, ya que debe existir un balance de ingredientes adecuado, para obtener un producto de condiciones aceptables.

Al desarrollar una formulación para una barra, se deben tomar en cuenta ciertas características, con las que está deba cumplir por ejemplo que sea deslizable, que tenga cierto brillo, fácil de aplicar y a la vez que aplique una cantidad efectiva, segura, y uniforme de principio activo, que sea estable en el envase con una vida de anaquel considerable, que no manche la ropa que tenga buena sensación al tacto.

Existen tres métodos básicos para preparación de barras:¹⁰

- * *Solubilización* , en el cual el principio activo se solubiliza con otros ingredientes que son compatibles con él.
- * *Uso de co-solventes*, se utilizan co-solventes o puentes químicos, los cuales ayudan a que se lleve a cabo la solubilidad entre ingredientes incompatibles. Estos dos métodos son aprovechables principalmente para sistemas anhidros.
- * *Emulsificación*, es el método usual para formulaciones de sistemas acuosos.

Para dar forma y consistencia la barra se requiere de varios componentes, los cuales se mencionan a continuación:

- ◇ *Ingrediente activo*, es aquel componente que va a ejercer la acción farmacológica. En este caso en particular se va a utilizar Piroxicam..

-
-
- ◇ *Vehículo*, el componente dentro de los excipientes que por lo general se encuentra en mayor proporción con respecto a los demás.
 - ◇ *Gelantes*, son aquellos materiales que se usan para dar forma y consistencia a la barra, como ejemplos tenemos al alcohol estearílico, ácido esteárico, alcohol cetílico.
 - ◇ *Co-gelantes*, materias primas que favorecen la función de los gelantes por acción combinada, lo cual lleva a una mayor estabilidad de la barra. Por mencionar algunos, aceite de castor hidrogenado, sílica, talco, copolímeros de etilenos, polietilenos.
 - ◇ *Realzadores estéticos*, ingredientes que van a ayudar a dar presentación a la barras, como ejemplo se tiene a algunos ésteres orgánicos y derivados.
 - ◇ *Aditivos sensoriales*, los cuales van a ayudar al producto a mejorar sus características organolépticas del producto, como olor y color.
 - ◇ *Conservadores*, van a ayudar a evitar contaminación bacteriana y por ende favorecen la estabilidad del producto.

Otro factor importante que también hay que considerar para la elaboración de barras es el envasado, para lo cual debe tenerse presente la característica del disolvente el cual debe tener un punto de fusión considerable, ya que de lo

contrario el disolvente tenderá a evaporarse y las barras terminan por agrietarse, perder su forma original y reducirse a una masa dura y seca durante el pe

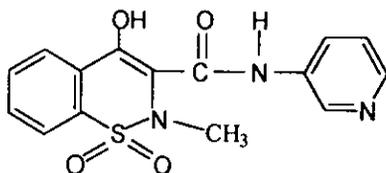
riódó de almacenamiento, efectos similares se producen cuando el recipiente no llega bien cerrado al consumidor. Por lo general estos problemas se presentan más en barras en base alcohólica.

2.9 PIROXICAM.^{11,12,13}

El Piroxicam es un fármaco relativamente nuevo que apareció en el mercado nacional en 1982. Sintetizado en Estados Unidos de América y patentado por Pfizer en 1971.¹⁴

Agente antiinflamatorio no esteroideo considerado como uno de los mas potentes, de primera elección, en 1986 no había sido incorporado al cuadro básico de medicamentos. A semejanza con otros antiinflamatorios mitiga el dolor, la rigidez y la inflamación. El nivel del principio activo en la sangre permanece alto por varias horas después de ingerir una dosis , de manera que solo es necesario tomarlo una vez al día y puede ser idóneo para uso prolongado.

El Piroxicam es un compuesto orgánico de la familia de las benzotiazinas, su estructura es la siguiente:



Nombre químico: 4- hidroxil- 2- metil- N-2 piridil 2[H]- 1,2- benzotiazina- 3- carboxamida- 1,1- dióxido

Fórmula condensada : C₁₅ H₁₃ O₄ N₃ S

PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS.

Es un polvo cristalino, blanco o blanquecino, inodoro, poco higroscópico, estable al aire.

Punto de fusión : 198-200° C recristalizado en metanol.

Solubilidad es muy poco soluble en agua (aprox. 1mg en 2000 ml), en ácidos diluidos y en la mayoría de los disolventes orgánicos, es altamente soluble en éter, alcoholes y en soluciones alcalinas.

pka 6.3 en dioxano-agua.

Potencia farmacología: en animales de laboratorio comparándolo con otros antiinflamatorios no esteroides, a demostrado ser 200 veces más potente que la aspirina y 10 veces más potente que cualquier otro antiinflamatorio. ¹⁵

En estudios sobre analgesia se encontró que el Piroxicam mostró una marcada actividad analgésica, siendo 11 veces más potente que el naproxeno y 64 veces más que la aspirina y es igualmente eficaz que esta para reducir el enrojecimiento, aunque cabe mencionar que se requiere utilizar un tratamiento adicional con antiácidos al utilizar al ácido acetil salicílico. ¹⁶

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA. ^{13,15}

Al igual que la mayoría de los antiinflamatorios, al ser administrados por vía oral, el Piroxicam, puede provocar efectos adversos a nivel de mucosa gastrointestinal ocasionando irritación e incluso ulceraciones, también puede causar daños a nivel renal tales como hematuria o falla renal aguda (en no más del 1 % de los pacientes tratados con Piroxicam). ¹⁵

No es recomendable administrar conjuntamente Piroxicam con ácido acetil salicílico ya que al hacer estudios en plasma, se ven disminuidos los niveles de Piroxicam, el mismo disminuye la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado, se han reportado descensos en la hemoglobina y el hematocrito, sin que estos hayan estado asociados a sangrado gastrointestinal evidente. Como reacciones secundarias se han reportado: visión borrosa, inflamación e irritación ocular, edema, hipersensibilidad cutánea; algunos síntomas neuroló-

gicos (en un porcentaje mínimo) tales como mareos, cefaleas, insomnio, somnolencia, depresión, nerviosismo, alucinaciones, confusión mental.

A nivel local las reacciones secundarias adversas pueden ser irritación local ligera a moderada, eritema, rash, descamación pitiroide, prurito y reacciones locales en el sitio de aplicación.

A la fecha no se han reportado efectos carcinogénicos, teratogénicos, mutagénicos o sobre la fertilidad.

Piroxicam administrado por vía oral, se absorbe bien, encontrándose concentraciones plásmaticas entre las 3 y 5 horas posteriores. Aproximadamente una dosis de 20 mg produce por lo general concentraciones plásmaticas de 1.5 a 2.0 μ g/ml y después de una administración continua entre 3 y 8 μ g/ml. El Piroxicam presenta una vida media plásmatica por arriba de 36 horas permitiendo su administración una vez al día. Se excreta sin cambios, menos del 5 % de la dosis diaria a través de la orina y las heces.

Por vía tópica, el Piroxicam a una concentración de 0.5 % se libera en forma gradual y continua desde la piel hacia tejido muscular y líquido sinovial subyacente. Y a esta concentración dos veces al día durante 14 días, se encontró que los niveles plásmaticos aumentan lentamente y alcanzan un valor de 200 μ g/ml al cuarto día. En promedio los valores promedio permanecieron por debajo de los 400 μ g/ml aún al decimocuarto día de tratamiento. La vida media de eliminación se calculó en 79 horas.¹⁷

Mecanismo de acción : La acción del Piroxicam se fundamenta principalmente y como en la mayoría de los AINE en la inhibición de prostaglandinas. Dicho mecanismo se mencionó anteriormente. Ver sección 2.7

CAPITULO III

DESARROLLO EXPERIMENTAL

DESARROLLO EXPERIMENTAL

3.1 Materias primas

Al desarrollar un producto farmacéutico debe hacerse una revisión bibliográfica acerca del principio activo para conocer sus propiedades fisicoquímicas y farmacológicas, así como también las propiedades de los demás componentes de la formulación, a manera de detectar posibles incompatibilidades que puedan afectar la calidad del producto.

A continuación se dan las principales características de los componentes de la formulación aquí estudiada. Cabe hacer mención que las características del principio activo se citaron anteriormente, ver sección 2.9.

Se seleccionó la ciclometicona (polidimetilciclosiloxano) como *vehículo* debido a sus características fisicoquímicas las cuales le confieren ventajas al producto ya que da una sensación de suavidad a la piel, se evapora fácilmente a la temperatura corporal sin dejar residuos, es incolora e inodora, no causa sensación de ardor sobre la piel dañada o escoriada, se considera segura, además debido a su baja tensión superficial, la ciclometicona tiene buena difusión sobre la piel formando una película fina,¹⁸ además que proporciona emoliencia y lubricación.²⁴ Por lo que respecta a solubilidad la ciclometicona es soluble en alcoholes secos, hidrocarburos alifáticos y aromáticos, es compatible con una gran variedad de ingredientes o compuestos, como por ejemplo ceras, ácidos grasos, ésteres grasos, aceites minerales, glicerina y con otros silicones no volátiles. No se han reportado daños mutagénicos; en cuanto a su farmacocinética, está puede ser absorbida en muy pequeñas cantidades y bajo ciertas condi-

ciones. Toxicidad altas dosis de ciclometicona por aplicación tópica no muestran efectos adversos. ¹⁹

Como *agente gelante* se prefirió al alcohol estearílico ya que dentro de los materiales gelantes que pueden ser serosos con punto de fusión entre 40° C y 70° C se prefieren los de menor punto de fusión comprendidos en ese rango de temperatura de allí que por ejemplo se prefiera usar alcohol estearílico (p.f. 58.5° C) a ácido esteárico (p.f. 69.9° C), ²⁰ además que tiene una mayor compatibilidad con ciclometiconas, dureza aceptable y mínima interacción con el principio activo y proporciona mejores características físicas. El alcohol estearílico se considera no tóxico, no irritante, no se han citado incompatibilidades. ²¹

Los alcoholes grasos especialmente alcohol estearílico se usan en proporción aproximada de 20 % en peso, tiene atributos funcionales tales como emoliencia y surfactancia, lo cual trae ciertos beneficios para el producto, ya que durante su manufactura contribuyen a una mejor uniformidad de ceras, emolientes y otros aditivos, aumentan la cantidad de producto en la piel al aplicarlo, además que facilitan el lavado de residuos en la ropa. ²¹

Aceite de castor, agente *co-gelante* proporciona brillo y emoliencia a la barra, es compatible con los demás componentes, se utiliza entre un porcentaje de 0.1-3 %, disminuye la sedimentación de sólidos, también es usado en labiales. ²²

Hidróxido de aluminio, agente *co-gelante* generalmente obtenido como un polvo blanco, amorfo. Prácticamente insoluble en agua, pero soluble en soluciones alcalinas o en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y otros ácidos fuertes. ¹²

Talco, polvo muy fino , untuoso y adhesivo sobre la piel , insoluble en agua, ácidos fríos o en alcalis.²³

Se utilizó POP 15 alcohol estearílico que es un éster del propilenglicol 15, se usó como *realizador estético*, el cual va a proporcionar ciertas características al producto tales como disminución de la pegajosidad del producto, contribuye a disminuir los residuos blancos que puedan quedar en la piel.⁹

Metilparabeno, propilparabeno son clasificados como conservadores antimicrobianos. Los parabenos son muy usados como *conservadores* en cosméticos y están presentes en una gran variedad de productos como cremas para la cara, el cuerpo, cremas de noche, lociones, shampoos, desodorantes, etc.

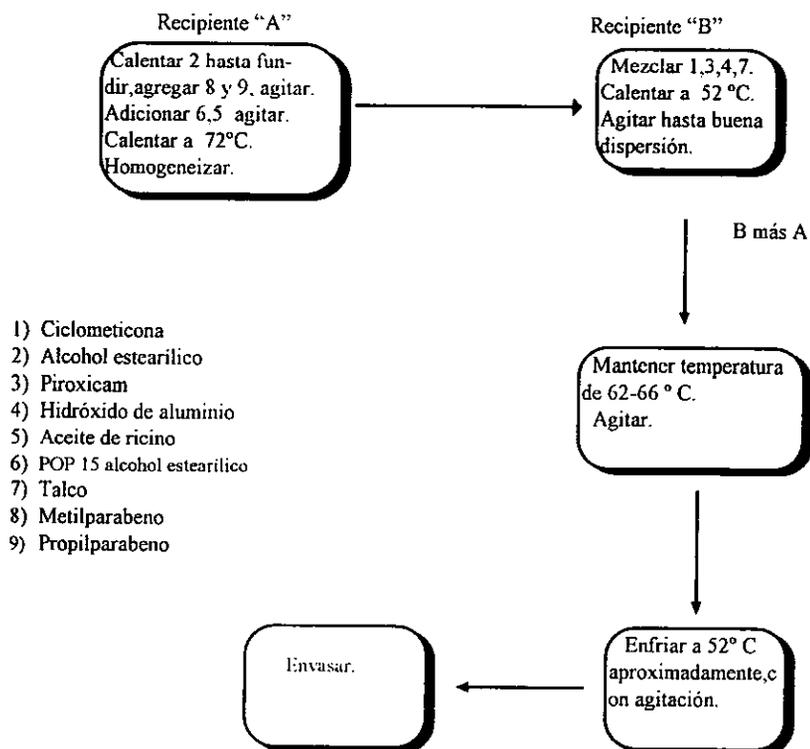
Al usar los parabenos en concentraciones por arriba del 0.3%, puede causar reacciones hipoalérgicas. En preparaciones farmacéuticas y en especial en parenterales se puede utilizar combinación de ambos parabenos en proporción de 0.18% para metilparabeno y 0.02 % para propilparabeno. Las propiedades antimicrobianas de ambos parabenos son reducidas en presencia de surfactantes no ionicos, puede sufrir hidrólisis por bases débiles y ácidos fuertes.²³

Propilparabeno, fórmula empírica $C_{10}H_{12}O_3$ tiene un peso molecular de 180.20, altamente soluble en agua, muy soluble en etanol (50 % P/V), propilenglicol (25 % P/V), acetona o dietileter, moderadamente soluble en benceno, ligeramente soluble en aceites y grasas naturales.

Metilparabeno, conservador que tiene un peso molecular de 152.15, fórmula empírica $C_8H_8O_3$; ligeramente soluble en metanol, propilenglicol, éter, muy soluble en agua, medianamente soluble en glicerina.²¹

3.2 TÉCNICA EXPERIMENTAL.

A continuación se da a conocer el diagrama de flujo de la técnica utilizada en la elaboración del producto :



Se partió de una formulación base:⁹.

Tabla No. 1 FORMULACIÓN BASE

INGREDIENTE	CANTIDAD UTILIZADA (%)
Ciclometicona	49.00
Alcohol estearílico	25.00
Principio activo	20.00
Aceite de ricino	2.50
POP 15 alcohol estearílico	1.50
Talco	1.00
Perfume	1.00

Se analizó la formulación base, así como la metodología de manufactura, se plantearon y realizaron los siguientes experimentos:

Tabla No. 2

Formulación	2 A	2 B	2 C	2 D
INGREDIENTE	FORMULACIÓN BASE (%)	FORMULACIÓN SIN PRINCIPIO ACTIVO (%)	FORMULACION CON PRINCIPIO ACTIVO (%)	FORMULACIÓN CON PRINCIPIO ACTIVO (%)
Ciclometicona	49.00	62.00	61.50	48.00
Alcohol estearílico	25.00	32.00	32.00	32.00
Piroxicam	-----	-----	0.50	0.50
Aceite de ricino	2.50	2.80	2.80	2.80
POP 15 alcohol estearílico	1.50	1.50	1.50	1.50
Talco	1.00	1.50	1.50	15.00
Metilparabeno	-----	0.18	0.18	0.18
Propilparabeno	-----	0.02	0.02	0.02
OBSERVACIONES	Barra color blanco, suave, unttable, dureza aceptable.	Barra color blanco, suave, unttable, blanda.	Barra color amarillo pálido, unttable, blanda.	Barra color gris oscuro, poco unttable, dura.

La formulación que presentó mejores características fue donde se utilizó un 1.5 % de talco, aunque la consistencia del producto resultó muy blanda por lo que se pensó agregar más sólidos y disminuir la cantidad de ciclometicona para lo cual se utilizó hidróxido de aluminio en diferentes concentraciones, y se procedió a realizar los siguientes ensayos :

Tabla No. 3

Formulación	3 A	3 B	3 C	3 D	3 E
INGREDIENTE	20% de Al(OH) ₂ (%)	10% de Al(OH) ₂ (%)	5% de Al(OH) ₂ (%)	15% de Al(OH) ₂ (%)	15% de Al(OH) ₂ más Piroxicam (%)
Ciclometicona	42.90	52.90	57.90	47.90	47.40
Alcohol estearílico	31.00	31.00	31.00	31.00	31.00
Piroxicam	-	-	-	-	0.50
Hidróxido de Aluminio	20.00	10.00	5.00	15.00	15.00
Aceite de ricino	2.80	2.80	2.80	2.80	2.80
POP 15 Alcohol estearílico	1.60	1.60	1.60	1.60	1.60
Talco	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50
Metilparabeno	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18
Propilparabeno	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
OBSERVACIONES	Blanco, duro, grumoso, no untable.	Blanco, suave, grumoso, poco untable.	Blanco, muy suave, sin grumos, poco untable.	Blanco, suave, sin grumos, untable.	Amarillo tenue, suave, cremoso, sin grumos, untable..

Para evaluar la estabilidad física del producto, este se sometió a prueba de ciclado la cual consistió en tratar cinco muestras de 10 g cada una, con temperaturas de 4° C y 45 ° C, cada una por 24 horas durante 10 días. Los resultados fueron los siguientes:

Apariencia inicial : Color amarillo tenue, suave, cremoso, sin grumos, untable.

Temperatura	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4	Muestra 5
4 °C	Σ	Σ	Σ	Σ	Σ
45 °C	Σ	Σ	Σ	Σ	Σ
T. ambiente	Σ	Σ	Σ	Σ	Σ

Σ Durante los diez días no mostraron cambio.

De acuerdo a las características observadas se decidió seleccionar la formulación 3 E.

También se hizo un ensayo para comparar resultados entre dos formulaciones una con alcohol estearílico y otra con alcohol cetílico se llegó a las siguientes formulaciones:

Tabla No. 4

Formulación		4 A
INGREDIENTE	CANTIDAD UTILIZADA (%)	
Ciclometicona	47.40	
Alcohol estearílico	31.00	
Piroxicam	0.50	
Hidróxido de aluminio	15.00	
Aceite de ricino	2.80	
POP 15 Alcohol estearílico	1.60	
Talco	1.50	
Metilparabeno	0.18	
Propilparabeno	0.02	

Tabla No. 5

Formulación		5 A
INGREDIENTE	CANTIDAD UTILIZADA (%)	
Ciclometicona	47.40	
Alcohol cetílico	31.00	
Piroxicam	0.50	
Hidróxido de aluminio	15.00	
Aceite de ricino	2.80	
POP 15 Alcohol estearílico	1.60	
Talco	1.50	
Metilparabeno	0.18	
Propilparabeno	0.02	

OBSERVACIONES	<i>Alcohol estearílico</i>	<i>Alcohol cetílico</i>
	Barra color amarillo pálido, sin grumos, unttable, dureza aceptable, suave.	Barra color amarillo muy pálido, pocos grumos, poco unttable, poco dura, áspera.

Después de los ensayos realizados se llegó a la siguiente formulación :

Tabla No. 6

Formulación

6 A

INGREDIENTE	CANTIDAD UTILIZADA (%)
Ciclometicona	47.40
Alcohol estearílico	31.00
Piroxicam	0.50
Hidróxido de aluminio	15.00
Aceite de ricino	2.80
POP 15 Alcohol estearílico	1.60
Talco	1.50
Metilparabeno	0.18
Propilparabeno	0.02

De esta formulación final, se envió al laboratorio de control analítico muestras para determinar el contenido de principio activo.

3.3 PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA.

PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA.

Objetivo: Obtener una forma farmacéutica semisólida en forma de barra, con Piroxicam como principio activo.

Introducción :

Las barras son formas farmacéuticas semisólidas de aplicación tópica, que funden a la temperatura corporal, además que deben tener ciertas características como brillo, facilidad de aplicación , que sea deslizable y que tenga buena sensación al tacto.

Tamaño estándar del lote : 100 g.

Descripción : Forma farmacéutica semisólida color amarillo tenue, presenta una superficie suave, lisa y homogénea.

Formulación :

Componente	Por cada 100 g:
Ciclometicona	47.40 g
Alcohol estearílico	31.00 g
Piroxicam	00.50 g
Hidróxido de aluminio	15.00 g
Aceite de ricino	0 2.80 g
POP 15 alcohol estearílico	01.60 g
Talco	01.50 g:
Metilparabeno	00.18 g
Propilparabeno	00.02 g

Material y equipo :

- Vaso de precipitados de vidrio de 100 mL (2)
- Vaso de precipitados de vidrio de 250 mL (1)
- Agitador de vidrio (2)
- Termómetro (-20 ° C a 150 ° C) (2)
- Vidrio de reloj (2)
- Parrilla eléctrica (1)
- Charola de plástico (1)
- Espátula de acero inoxidable con mango de madera (1)
- Espátula Cromo- Níquel
- Envase de polietileno de alta densidad rígido para semisólido en barra

Seguridad :

El responsable de la manufactura y control del producto, debe portar bata blanca de algodón, limpia en buen estado, abotonada, cofia, cubre boca, guantes de cirujano en buen estado. No portar joyería, ni maquillaje. Se deben seguir cuidadosamente las instrucciones e indicaciones de seguridad en general.

Procedimiento:

I. Surtido y pesado de materias primas :

- Verificar el orden y la limpieza de la central de pesadas asignada.
- Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas requeridas.
- Verificar la aprobación de las materias primas requeridas.
- Verificar la pesada de las materias primas requeridas.
- Identificar las materias primas pesadas.
- Trasladar las materias primas pesadas e identificadas al cubículo de manufactura.
- Verificar orden y limpieza del cubículo de pesadas una vez que ha terminado el proceso de pesado y surtido.

II. Manufactura del granel

1. Verificar orden de limpieza de cubículo y equipo asignados.
2. Identificar cubículo asignado.
3. En un vaso de p.p. agregar el alcohol estearílico y calentar hasta fusión completa (60 ° C aprox.), agregar el propil y metil parabenos lentamente y agitando; una vez mezclados agregar el POP 15 alcohol estearílico y el aceite de ricino, mezclar y calentar hasta 72 ° C, sin dejar de agitar suavemente.

-
4. En otro vaso mezclar ciclotomicona, piroxicam, hidróxido de aluminio y talco, mezclar, calentar a 52 ° C, agitar hasta buena dispersión.
 5. Vaciar el contenido del vaso del paso 3 al recipiente del paso 4, agitando constantemente, mantener la temperatura entre 63° C - 66 ° C, interrumpir el calentamiento.
 6. Seguir agitando hasta llegar a una temperatura de 52 ° C y vaciar al envase final, dejar enfriar a temperatura ambiente.
 7. Al terminar el proceso de manufactura del producto, verifique el orden y limpieza del cubículo y material utilizado.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

RESULTADOS:

4.1 Formulación final

Formulación

6 A

INGREDIENTE	CANTIDAD UTILIZADA (%)
Ciclometicona	47.40
Alcohol estearílico	31.00
Piroxicam	00.50
Hidróxido de aluminio	15.00
Aceite de ricino	2.80
POP 15 Alcohol estearílico	1.60
Talco	1.50
Metilparabeno	0.18
Propilparabeno	0.02

-Resultados físicos de la formulación final

La barra presenta una coloración amarillo tenue, de consistencia suave, cremoso, sin grumos, untable.

pH = 5.9

-Resultados de la determinación de contenido:

Como se mencionó anteriormente se envió a analizar el lote y se anexan resultados, los cuales se muestran a continuación:



FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM
DEPARTAMENTO DE CONTROL ANALÍTICO

Unidad Sanitaria N° 0280219 F

MUESTRA: <u>Forma Farmacéutica Sólida</u> <u>Presentación de Barra: Principio activo: Piroxicam</u>	LOTE: <u>MSC50R0797-I</u>
PROCEDECENCIA: <u>Teología Farmacéutica</u>	ENVIADO POR: <u>B. F. B. M^o del Socorro Al- pizar</u>
FECHA DE RECEPCIÓN: <u>11-Julio-1997</u>	ANÁLISIS N°: <u>AI-27-97</u>
	FECHA INFORME: <u>28-agosto-1997</u>

DETERMINACIÓN Y MÉTODO	RESULTADOS	LÍMITES
Determinación Solicitada:		
1.- Contenido de Piroxicam:		
Cantidad indicada en el paquete:	0.5g / 100g	
Cantidad encontrada:		
1ª Determinación:	0.5189g / 100g 103.8%	
2ª Determinación:	0.5172g / 100g 103.4%	
Promedio de las 2 determinaciones:	0.5180g / 100g 103.6%	
Método desarrollado en el Depto. de Control Analítico.		

OBSERVACIONES a) La muestra se recibió en el Depto. de Control Analítico. Estaba contenida en bolsa de plástico, envuelta en papel aluminio.

b) Como sustancia de referencia, se utilizó Piroxicam, lote 5/N, proporcionado por el solicitante.

Dr. Alicia Susana G.

R-10 OFS de Control Químico P-1524

ANALISTA: R. H. Mora



FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

DEPARTAMENTO DE CONTROL ANALÍTICO

ESQUEMA NÚMERO 000 0211 F

MUESTRA <i>Forma Farmacéutica Sólida, Presentación de Bajas Principio activo: Proxicam</i>	LOTE <i>M505080797-2</i>
PROCEDENCIA <i>Farmacia Farmacéutica</i>	PREPARADO POR <i>Q.F.B. Ma del Socorro Albitas</i>
FECHA DE RECEPCIÓN <i>11-Julio-1997</i>	ANÁLISIS <i>AI-36-97</i>
	FECHA INFORME <i>2-septiembre-1997</i>

DETERMINACIÓN Y MÉTODO	RESULTADOS	LÍMITES
<i>Determinación Solicitada:</i>		
<i>1.- Contenido de Proxicam:</i>		
<i>Cantidad indicada en el envase:</i>	<i>0.5g / 100g</i>	
<i>Cantidad encontrada:</i>		
<i>1ª Determinación:</i>	<i>0.4973g / 100g</i> <i>99.5%</i>	
<i>2ª Determinación:</i>	<i>0.4991g / 100g</i> <i>99.8%</i>	
<i>Promedio de las 2 determinaciones:</i>	<i>0.4982g / 100g</i> <i>99.6%</i>	
<i>Método desarrollado en el Depto. de Control Analítico</i>		

OBSERVACIONES *a) La muestra se recibió en el Depto. de Control Analítico. Estaba contenida en bolsa de plástico, envuelta en papel aluminio.*

b) Como sustancia de referencia, se utilizó Proxicam, lote 51, proporcionado por el solicitante.

Q.F.B. María Heredia

ANALISTA *R.I. Mora*

CAPÍTULO V

ANALISIS DE RESULTADOS

ANALISIS DE RESULTADOS :

Como se mencionó anteriormente se eligió la formulación 3E como final ya que se obtuvieron características físicas aceptables, además que la prueba de ciclado resultó satisfactoria, debido a que no existieron cambios apreciables en las muestras sometidas a dicha prueba.

Los únicos parámetros que se consideraron para la evaluación física del producto fueron las características organolépticas, pH y la cantidad de principio activo.

El producto final enviado a analizar basado en la formulación 3 E mostró características organolépticas aceptables como : color homogéneo, suavidad, olor ligero agradable, cremoso, untable.

Por lo que respecta a la determinación de contenido se realizó la prueba al producto a diferentes niveles y se observa que para la muestra con No. de lote MSCS080797-I, a la cual se le realizaron dos determinaciones, se encuentra un porcentaje promedio de 103.6% de piroxicam, cabe mencionar que estas determinaciones corresponden a la parte inferior de la barra una vez envasada. En cambio para las determinaciones efectuadas en la muestra con No. de lote MSCS080797-2, correspondiente a la parte superior de la barra una vez envasada, el promedio observado de principio activo es de 99.6 %, estos valores se consideran aceptables ya que están dentro del intervalo de 95 % a 105 % que se consideran como especificación.

Las formulaciones 4 A y 5A (tablas 4 y 5 respectivamente) se realizaron ya que aunque teóricamente se sabía que el alcohol estearílico poseía mejores características que el alcohol cetílico, se quiso observar el comportamiento de

cada uno al mezclarlos con los demás componentes de la formulación, y se comprobó que efectivamente el alcohol estearílico dio un producto con mejores características físicas en tanto que el alcohol cetílico presentó como resultado una barra dura y áspera.

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES.

El presente trabajo se inicio con el objetivo de obtener una formulación físicamente estable, la cual sea útil para combatir problemas inflamatorios. Se seleccionó como agente antiinflamatorio al Piroxicam.

Durante los ensayos realizados para evaluar la estabilidad física de la barra , no se observaron cambios notables en color, olor, untuosidad del producto en las condiciones de tiempo y temperatura a que fue sometido.

Es necesario realizar evaluaciones de: estabilidad acelerada, reto microbiano o efectividad de los conservadores; ya que el uso del producto desarrollado es a nivel tópico por lo que se corren riesgos de contaminación del mismo, por un contacto físico continuo. Finalmente será indispensable verificar si el principio activo se libera fácilmente para llegar a sistema linfático y ejercer su acción terapéutica, y posteriormente probar con diferentes pacientes para estudiar la aceptación del producto por los mismos.

Como conclusión final , se puede afirmar que se alcanzó el objetivo propuesto ya que se logró la manufactura de un producto semisólido en presentación de barra en cuya formulación está presente un agente antiinflamatorio como lo es el Piroxicam.

CAPITULO VII

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA :

1. Helman J.; *Farmacotecnia teórica y práctica*; Compañía editorial Continental, México, 1981.
2. Banker G. S.; Rhodes Ch.T. ; *Modern Pharmaceutics*, Second edition, Marcel Denker ; INC New York 1990.
3. Quiróga M.L.; Guillot C.F.; *Cosmética dermatológica práctica*; 5ª edición; Editorial el Ateneo; Buenos Aires, Argentina 1987.
4. Orkin M., Howard I., Mark V. ; *Dermatología.*; Editorial el Manual Moderno; México, 1994.
5. Howard C .A.; *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*; 3 a. edition; Lea & Fehiger ; Philadelphia, U.S.A. 1981.
6. Smith C; Reynard A; *Farmacología*; Editorial Panamericana; Argentina 1993.
7. Flores J., Arango J.A.; *Farmacología humana*; segunda edición; Ediciones científicas y técnicas; Barcelona España 1992.
8. Beneit J.V., Velasco M.J.; *Farmacología y terapéutica clínica*, Editorial Lozan S.A de Ediciones Madrid; Madrid 1993.
9. González Marin María Laura; *Desarrollo de una barra antitranspirante con un complejo de Aluminio-Zirconio como principio activo*. Tesis profesional, Facultad de Química; U.N.A.M. 1994.
10. Stefan R.; *Stick products: Soap/ cosmetics/Chemicals specialties*; Dow Corning Corporation, Midland Michigan U.S.A. June 1991
11. Ramos Mundo Carlos; *Farmacocinética del Piroxicam*. Tesis de maestría; Facultad de Química, U.N.A.M. México 1986.
12. *The Merck Index*; twelfth edition .Merck & Co. Rahway; N.J, U.S.A. 1996.

-
-
13. Vademecum Farmacéutico; 6ª edición; Rezza editores, México 1997.
 14. Kravzov J.; Altagracia M.; *Situación de los agentes antiinflamatorios no esteroideos en México*; Revista Mexicana de las Ciencias Farmacéuticas, Vol.28, No. 4 Jul-Agos 97(14-20).
 15. *Drug Information*; American Hospital Formulary Service; American society of hospital Pharmaceutics; U.S.A. 1992
 16. *Piroxicam preferable to aspirin as a first line treatment for chronic pain head and neck cancers*; Palliative Care Letter Vol.6, No. 3 1994 (File: ///AI /V63AI.HTM)
 17. *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*; 4ª edición; ediciones PLM 1996.
 18. Smith. J, Madore S.; *Attacking Residue in Antiperspirants*; Drug and Cosmetic Industry; December 1995.
 19. Disapio A; Zellner D., Mecks R.; *Volatil MethylSiloxanes(Dimeticona): A profile for safety and functional performance in cosmetics and toiletries.*; Dowcorning corporation; Midlan, Michigan, 1995.
 20. Moore R.J. Wilkinson J.B; “*Cosmetología de Harry*”; Editorial Díaz de Santos; Madrid 1990.
 21. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association, tenth edition, U.S.A.; 1983.
 22. Astrid Castro de Castro. *Principios básicos de formulaciones cosméticas*; 2ª edición; Farmacia; Caracas 1987.
 23. Smolinske S.C.; *Handbook of food, drug and cosmetics excipients*; CRC Press; U.S.A. 1992
 24. Information about silicones fluids; Dow Corning Corporation, Midlan Michigan.