

27  
2ej



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES FICHALES  
FAC. QUIMICA

**“DESARROLLO DE UNA EMULSION  
CON NITRATO DE MICONAZOL”**

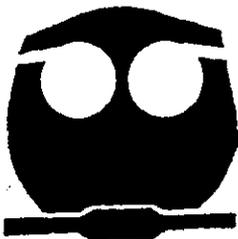
**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

OLIVIA JARAMILLO RUIZ



MEXICO, D.F.

1999

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

271747



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.

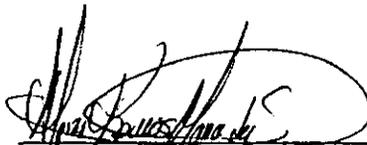
## Jurado asignado

<b>Presidente</b>	Prof. José Luis Ibarnea Ávila
<b>Vocal</b>	Prof. Gabriel René Guzmán Martínez
<b>Secretario</b>	Prof. María del Socorro Alpizar Ramos
<b>1er. Suplente</b>	Prof. José Benjamín Robles García
<b>2do. Suplente</b>	Prof. Liliana Aguilar Contreras.

### Sitio donde se desarrolló el tema

" Corporación Farmacéutica S.A de C.V "

Asesorado por:



Q.F.B. MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS

Supervisor técnico:



Q.F.B. MARIA ESTHER HERNÁNDEZ JIMÉNEZ.

Sustentante:



OLIVIA JARAMILLO RUIZ.

## **AGRADECIMIENTOS**

**A DIOS; POR TU PRESENCIA EN CADA UNA DE LA ETAPAS DE MI VIDA.**

**A mi MAMÁ; por tu consejo y apoyo durante todos mis estudios.  
Gracias por tu fe y fuerza de voluntad que siempre me han contagiado.**

**A mi PAPÁ; por enseñarme a fijar objetivos siempre en la vida y cumplirlos independientemente de las adversidades. Gracias; porque esta meta también es tuya.**

**Con mucho cariño a mis hermanos: Clemen, Gero, Juanita, Carmen, Lidia y Nico, gracias por enseñarme a vivir la vida; los quiero mucho.**

**A tu dedicación durante mis estudios de la universidad, sobre todo en la realización de esta Tesis; gracias, MARTÍN. TE AMO.**

## **DEDICATORIAS**

**A LA U.N.A.M; PORQUE FORMAS PROFESIONISTAS PARA MÉXICO, QUE PUEDEN DECIDIR SU PROPIO DESTINO.**

**En especial a la Facultad de Química; por prepararme como profesionista.**

**A mi Supervisor técnico Q. F. B María Esther Hernández Jiménez; por ser una persona tan alegre, por tu apoyo y dirección en la realización de esta tesis. Gracias.**

**A mi asesora Q. F .B María del Socorro Alpizar Ramos; por ser una profesora excelente y por su dedicación en la realización de esta tesis.**

**A mis amigas y amigos en especial a Bere, Gaby, Alma, Eugenia, Sandy, Marú y Mario; por su amistad.**

**A Corporación Farmacéutica S. A DE C. V; gracias por el apoyo económico y las facilidades otorgadas en la realización de esta tesis.**

# INDICE

<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
<b>2. Fundamentación del tema</b>	<b>3</b>
2.1 Monografía del principio activo	3
2.1.1 Propiedades fisicoquímicas	3
2.1.2 Farmacología	8
2.1.3 Acción antimicrobiana	10
2.1.4 Farmacocinética	11
2.1.5 Usos y administración	13
2.1.6 Mecanismo de acción	15
2.2 Emulsiones	16
2.2.1 Equilibrio Hidrófilo-Lipófilo	22
2.2.2 Selección del conservador	24
2.2.3 Propiedades de las emulsiones	26
2.2.4 Preparación de cremas	30
2.2.5 Formas farmacéuticas semisólidas	34
2.2.6 Estabilidad de las emulsiones	35
<b>3. Parte experimental</b>	<b>38</b>
3.1 Objetivo	38
3.2 Procedimiento general del desarrollo de una formulación	39
3.3 Desarrollo de una formulación en crema de Nitrato de Miconazol al 2%	40
3.3.1 Estudio de Preformulación	40
3.3.2 Resultado del estudio de preformulación	47
<b>4. Selección de la formulación</b>	<b>52</b>
4.1 Desarrollo de una crema de Nitrato de Miconazol al 2%	53
4.2 Procedimiento de manufactura de una crema de Nitrato de Miconazol al 2%	54
4.3 Flujograma del proceso de manufactura	56
4.4 Especificaciones del producto terminado	57
4.5 Métodos de prueba	57
<b>5. Discusión de resultados</b>	<b>62</b>
<b>6. Conclusiones</b>	<b>64</b>
<b>7. Bibliografía</b>	<b>65</b>

# 1. INTRODUCCIÓN

Dentro de las infecciones fúngicas, las micosis superficiales, cutáneas y subcutáneas constituyen el más grave de los problemas en términos sanitarios y sociales.

Los hongos o *Eumycetes* son microorganismos eucariotas muy extendidos en la naturaleza, entre ellos hay que destacar a los dermatofitos, los cuales son hongos filamentosos con tabiques transversos, se propagan asexualmente por artrosporas derivadas de la fragmentación de hifas en células cortas de pared gruesa <sup>(20)</sup>.

Las artrosporas se transmiten por contacto, o bien a través del agua o del aire hasta la piel de un nuevo huésped, donde germinan y originan nuevas hifas, tienen especial afinidad por la queratina, por lo que crecen en el estrato corneo de la piel, en el pelo y en las uñas sin invadir los tejidos profundos.

Las dermatomicosis comunes son llamadas dermatofitosis o tiñas.

La tiña es un padecimiento común en México, se encuentra dentro de las 10 dermatosis más frecuentes de la consulta dermatológica general, en las áreas tropicales de nuestro país estadísticamente llega a ocupar uno de los 3 primeros lugares.

En 1991 la frecuencia de tiña en cabeza fue del 2.6%, en tiña de cuerpo del 16.4%, en tiña de pies del 51.3%, en tiña de ingle del 6.4% y en tiña de uñas fue del 23.1%<sup>(4)</sup>. Actualmente los fármacos antimicóticos de tipo imidazol son ampliamente usados tanto en presentaciones comerciales, para administración oral y tópica, principalmente en las enfermedades producidas por hongos, dermatofitos y algunas levaduras (por ejemplo *Candida spp*), ya que son muy efectivos.

Los fármacos antimicóticos actúan lesionando la membrana de las células de los microorganismos, impidiendo de una forma efectiva la síntesis del ergosterol.

Existe una gran variedad de antimicóticos tipo imidazol, los cuales varían entre sí en sus propiedades fisicoquímicas, dosis terapéutica, etc.

Dentro de los fungicidas, de los derivados imidazólicos, se escogió el Nitrato de Miconazol, ya que su espectro de acción es amplio, y a semejanza de los otros derivados del imidazol, es activo frente a la mayoría de los hongos patógenos.

Por esta razón el tema de **Tesis** a realizar, se enfocó en el desarrollo de una formulación de una forma farmacéutica en crema al 2%, de Nitrato de Miconazol de la mejor calidad, estable, eficaz y segura, para aplicación tópica con una mínima cantidad de excipientes.

## 2. FUNDAMENTACIÓN DEL TEMA

### 2.1 Monografía del principio activo

#### 2.1.1 Propiedades Fisicoquímicas

a) **Nombre Común:**

Nitrato de Miconazol

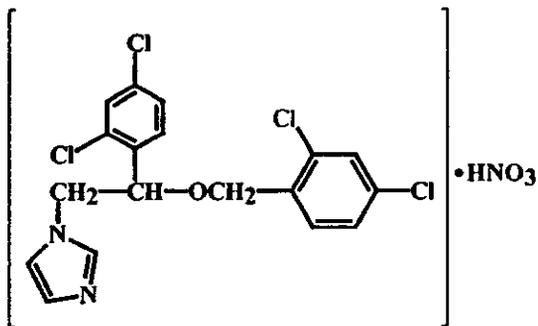
b) **Nombre Químico:**

Nitrato de 1-[2,4-dicloro-β-[(2,4-diclorobencil)oxi]fenetil]imidazol

c) **Fórmula Química Condensada:**

$C_{18}H_{14}Cl_4N_2O \cdot HNO_3$

d) **Fórmula Química Desarrollada:**



e) **Peso Molecular:**

479.15 g/mol

f) **Apariencia:**

Polvo microcristalino blanco o amarillo claro.

**g) Punto de Fusión:**

178 °C - 184 ° C

**h) Solubilidad:**

Ligeramente soluble en etanol, cloroformo, y propilenglicol; muy ligeramente soluble en agua, éter, alcohol isopropílico, en la mayoría de los disolventes orgánicos y ácidos diluidos; parcialmente soluble en metanol; soluble en dimetilformamida, y dimetilsulfoxido.

Solubilidad 1 parte en 6250 de agua, 1 parte en 312 de etanol, 1 parte en 1408 de alcohol isopropílico, 1 parte en 75 de metanol, y 1 parte en 119 de propilenglicol.

**i) Constante de Disociación:**

pKa 6.7

**j) Cromatografía en Capa Fina:**

**Sistema TA**

Placa de sílica gel G.250  $\mu\text{m}$ , utilizando para rociar o mojar, una solución reveladora de 0.1M de hidróxido de potasio en metanol. Fase móvil metanol:solución concentrada de amonio (100:1.5).

El Nitrato de Miconazol presenta un Rf de 73 (Sistema Revelador de Dragendorff).

**Sistema TB**

Placa de sílica gel G.250  $\mu\text{m}$ , utilizando para rociar o mojar, una solución reveladora de 0.1 M de hidróxido de potasio en metanol.

Fase móvil ciclohexano:tolueno:dietilamina (75:15:10).

El nitrato de miconazol presenta un Rf de 11 (Sistema Revelador de Dragendorff).

**Sistema TC**

Placa de sílica gel G.250  $\mu\text{m}$ , utilizando para rociar o mojar, una solución reveladora de 0.1 M de hidróxido de potasio en metanol.

Fase móvil: cloroformo:metanol (90:10). El Nitrato de Miconazol presenta un Rf de 67.

**k) Espectro de Ultravioleta:**

Absorbe en el intervalo de 230 nm a 350 nm.

Utilizando como disolvente metanol, presenta un  $E^{1\%}_{1\text{cm}}=17$ .

Las señales principales son: 264 nm, 272 nm y 280 nm.

En una mezcla 1:9 de ácido clorhídrico 0.1N y metanol se presentan señales a 264 nm ( $E^{1\%}_{1\text{cm}} = 10$ ), 272 nm ( $E^{1\%}_{1\text{cm}} = 14.5$ ) y 280 nm ( $E^{1\%}_{1\text{cm}}=12$ ). **Figura 1.**

**l) Espectro de infrarrojo:**

Las señales principales, en pastillas de Bromuro de potasio, se encuentran a: 1085, 1319, 827, 1302, 1038, 812  $\text{cm}^{-1}$ . **Figura 2.**

**m) Espectro de masas:**

Presenta picos principales a  $m/z$ : 159 161, 81, 335, 333, 163, 337, 205 <sup>(5,10,20,22)</sup>.

FIGURA 1  
ESPECTRO DE ULTRAVIOLETA

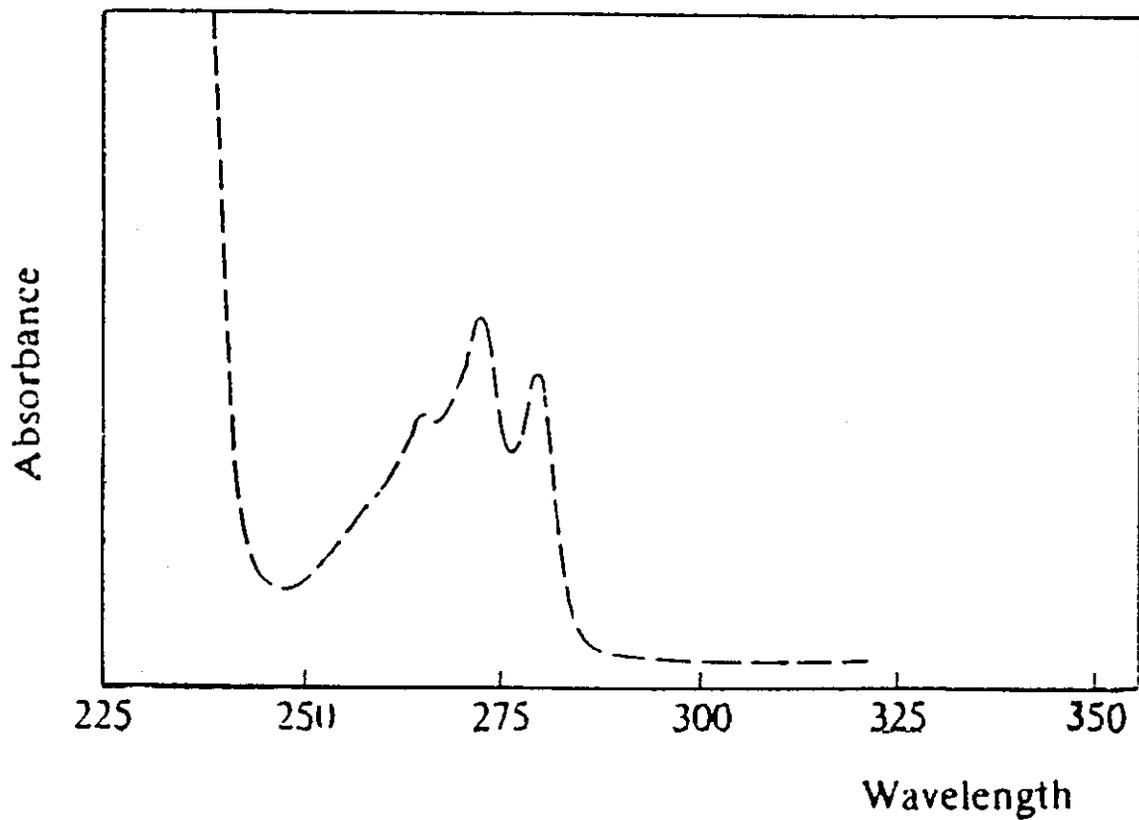
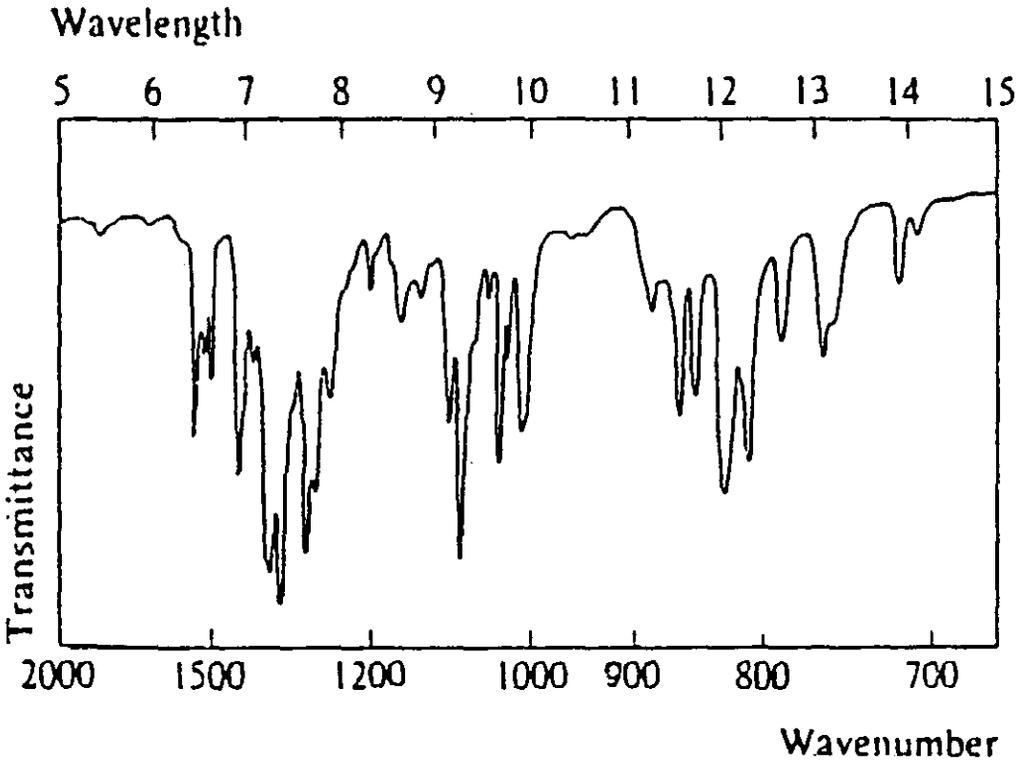


FIGURA 2  
ESPECTRO DE INFRARROJO



## 2.1.2 Farmacología



El Miconazol es un agente antifúngico derivado del imidazol, actúa interfiriendo la permeabilidad de la membrana celular del hongo. En la tiña *pedis* (pie de atleta) se obtuvo un índice de curas micológicas del 96% con el Nitrato de Miconazol tópico, lo cual supera por mucho a lo conseguido con cualquier otro fármaco, excepto el clotrimazol.

Se presenta una eficacia comparable en la tiña versicolor, tiña tonsurante onicomycosis y candidiasis cutánea. Tópicamente para la candidiasis vulvovaginal, el Índice de curaciones publicadas está entre el 80% y 95%, comparando con nistatina (65%) y anfotericina B (75%).

Muchas veces el prurito se alivia con una sola aplicación. También es eficaz para algunas infecciones por *T. glabrata*. La base libre de Nitrato de Miconazol es útil en el tratamiento tópico de diversas micosis oftálmicas. El miconazol se usó con buen éxito en el tratamiento sistémico de varias micosis profundas o sistémicas, en especial las de *candidiasis* y *criptococosis*. Es el fármaco de segunda elección para la *coccidioidomicosis* y también es útil para la *paracoccidioidomicosis*.

A veces, después de la aplicación del nitrato de Miconazol en la piel se produce quemazón, prurito y maceración, como sucede a menudo con los fármacos antimicóticos eficaces, este efecto, al menos en parte, obedece a los restos irritantes liberados de los microorganismos muertos.

Por vía vaginal ocurre quemazón, prurito, malestar pelviano, urticaria y cefalea en un 6 a 7% de las usuarias, en particular en los primeros días de tratamiento.

Los estudios experimentales y clínicos sugieren que el fármaco es inocuo en el embarazo, pero es probable que haya que evitar de ser posible su administración sistémica en embarazadas. El nitrato de Miconazol oral se tolera bien, pero ocurren náuseas, vómito y diarrea, no se observan signos de toxicidad renal ni hepática.

La administración intravenosa puede causar flebitis, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (debidas al vehículo), hiponantremia (por secreción de ADH), náuseas, vómito, diarrea, anorexia y reacciones alérgicas e inmunes poco frecuentes, como fiebre, escalofrío, prurito, erupciones, trombocitopenia, anafilaxia y anemia. También ocurren sibilancias y taquipnea, así como taquicardias sinoauriculares y ventriculares que se evitan pasando la infusión con mayor lentitud. Por vía intratecal puede causar cierta irritación meníngea. Luego de la aplicación tópica solo aparecen vestigios de Miconazol en la sangre o la orina, poco menos del 50% de la dosis oral se absorbe y en el plasma el 93% se fija a las proteínas. Menos del 1% de una dosis oral aparece intacta en la orina.

El fármaco exhibe una farmacocinética tricompartmental.

La vida media terminal (de eliminación  $\beta$ ) es más o menos un día. El Miconazol sistémico inhibe el metabolismo de la warfarina <sup>(17)</sup>.

#### ♦ Efectos adversos

Han sido reportados flebitis, náusea, vómito, diarrea, anorexia, reacciones febriles, enrojecimiento, salpullido, acaloramiento, somnolencia e hiponantremia, después de una infusión con Miconazol. Efectos sobre la sangre incluyen hiperlipidemia agregación de eritrocitos, anemia y trombocitosis.

Después de una inyección intravenosa puede ocasionar taquicardia pasajera y arritmias cardíacas. Efectos adversos raros incluyen una psicosis aguda, artralgia y anafilaxis, muchos de estos efectos han sido asociados al vehículo de la inyección, la cual contiene aceite de castor polietoxilado.

Después de una inyección intratecal el Miconazol puede causar irritación de las meninges.

Cuando el Miconazol es administrado oralmente puede ocasionar trastornos gastrointestinales, administrado tópicamente puede ocasionar irritación local y reacciones de sensibilidad, se ha reportado dermatitis <sup>(17)</sup>.

#### ♦ Precauciones

Cuando el Miconazol es administrado por vía intravenosa, se diluye con un volumen de fluido de 200 ml y se difunde por un tiempo mínimo de 30 minutos.

Puede ser monitoreado regularmente en lípidos, hematocrito, hemoglobina y suero.

El Miconazol aumenta la actividad oral de anticoagulantes, sulfonilurea y fenitoina, administrado intravenosamente altera la farmacocinética de la tobramicina.

Los pesarios de Nitrato de Miconazol, interaccionan con productos de látex incluyendo diafragmas anticonceptivos, la crema vaginal puede ser usada como alternativa a los pesarios para disminuir el riesgo de una interacción <sup>(17)</sup>.

#### ♦ Interacciones

La combinación de Anfotericina y Miconazol parece ser menos efectiva tanto *in vitro* como *in vivo* contra *Candida albicans*, que uno u otro fármaco solo.

#### ♦ Porfiria

El Nitrato de Miconazol es ineficaz en pacientes con una porfiriasis aguda, lo cual ha sido demostrado en animales porfiriogénicos y sistemas *in vitro* <sup>(17)</sup>.

### 2.1.3 Acción antimicrobiana

El Nitrato de Miconazol posee un amplio espectro antifúngico, así como alguna propiedad antibacteriana. A concentraciones de 1 µg/mL, inhibe a los Dermatofitos, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes* y *T. rubrum*, *Blastomyces dermatidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia furfur* (*Pityrosporum orbiculare*) y algunos *Streptomyces spp.*

A concentraciones de 1 a 10µg/mL, ha sido reportado que inhibe otros Dermatofitos y *Candida*, *Cladosporium*, *Madurella spp.*, *Coccidioides ommitis* y *Sporothrix schenckii*. Otros hongos sensibles incluyen *Phialophora pedrosoi*, *Arpergillus* y *Nocardia spp.*

Bacterias sensibles incluyen *Estafilococos*, *Streptococos*, *Bacillus anthracis* y *Bacteroides fragilis*. El miconazol es un imidazol, agente antifúngico con actividad antimicrobiana similar al Ketoconazol.

Una proporción alta de hongos es sensible e inhibida por concentraciones menores de 2 µg/mL <sup>(17)</sup>.

♦ **Actividad sinergista**

Un estudio *in vitro* indicó el sinergismo antimicrobiano del Miconazol y el peróxido de benzoilo contra estafilococos y *Propionibacterium acnes* <sup>(17)</sup>.

### 2.1.4 Farmacocinética

♦ **Absorción:**

Por vía oral presenta el inconveniente de su escasa absorción por vía digestiva, lo cual hace necesario altas dosis para conseguir niveles sanguíneos convenientes <sup>(26)</sup>.

Casi el 50% de una dosis oral de Miconazol es absorbido, sin embargo, en la actualidad no se dispone de forma oral <sup>(24)</sup>. Después de la administración vaginal una pequeña cantidad del medicamento se absorbe de manera sistémica.

El Miconazol no se absorbe completamente en el tracto gastrointestinal, solo una concentración plasmática de aproximadamente 1 µg/mL es alcanzada en 4 horas después de una dosis de 1 g.

Una dosis de 9 mg/Kg de peso corporal administrado por vía intravenosa, usualmente produce una concentración plasmática de aproximadamente 1 µg/mL <sup>(17)</sup>.

Cuando se aplica por vía tópica penetra con facilidad en el estrato córneo, permaneciendo allí por un periodo aproximado de cuatro días. Su absorción es mínima después de aplicarlo en la piel, y por orina se elimina solo el 1%.

◆ **Distribución:**

Penetra bien en articulaciones inflamadas, humor vítreo y cavidad peritoneal. Su distribución en el esputo y saliva, es escasa, la penetración al LCR es impredecible<sup>(24)</sup>.

El miconazol está unido al 90% de las proteínas plasmáticas <sup>(17)</sup>.

◆ **Metabolismo:**

Se metaboliza en el hígado, predominantemente a metabolitos inactivos <sup>(24)</sup>.

Los principales metabolitos inactivos son ácido (2,4-dicloro) mandélico y ácido 2-(2,4 diclorobenciloxi)-2-(2,4-diclorofenil) acético <sup>(21)</sup>.

Entre el 10% y el 20% de una dosis oral o intravenosa es excretada en la orina como metabolitos. Cerca del 50% de una dosis oral es excretada sin cambios en las heces fecales <sup>(17)</sup>.

◆ **Excreción:**

La eliminación de Nitrato de Miconazol es trifásica, la vida terminal es de unas 24 horas. Entre 10% - 14% de una dosis bucal es excretada por orina, 50% en las heces. Hasta 1% de una dosis vaginal se excreta por orina, de 14 a 22% de una dosis intravenosa se excreta por la orina. Se desconoce si se excreta en leche materna.

En el seguimiento de una infusión intravenosa, la eliminación farmacocinética del Miconazol ha sido descrita como trifásica, con una vida inicial media aproximada de 0.4 horas, una vida intermedia de 2.5 horas, una vida media de eliminación intermedia de 2.5 horas y una vida de eliminación de aproximadamente 24 horas.

Muy poca cantidad de Miconazol es removido por hemodiálisis.

Hay poca absorción a través de la piel o en la mucosa cuando el nitrato de Miconazol es administrado tópicamente <sup>(17)</sup>.

### 2.1.5 Usos y administración

El Miconazol es administrado por infusión intravenosa en el tratamiento de severas infecciones sistémicas fúngicas, incluyendo *candidiasis*, *coccidioidomycosis* *criptococosis*, *paracoccidioidomycosis* e infecciones debido a *Pseudallescheria boydii*. Sin embargo algunos consideran al Miconazol como agente de segunda línea en infecciones sistémicas.

El intervalo de una dosis intravenosa de Miconazol es de 0.2 a 1.2 g, tres veces diariamente. Cada dosis puede ser diluida en 200 mL de una solución de cloruro de sodio al 0.9% o glucosa al 5%, se difunde lentamente durante 30 a 60 minutos.

La dosis en niños es de 20 a 40 mg/Kg de peso corporal diariamente, pero no más de 15 mg/Kg de Miconazol por cada infusión.

En meningitis fúngica el tratamiento por vía intravenosa puede ser suplementado por inyecciones intratecales de Miconazol, la dosis única en adultos diaria es de 20 mg durante un intervalo de 3 a 7 días.

Para infecciones urinarias de vejiga, el tratamiento es por vía intravenosa, puede ser sustituido por 200 mg diluidos y aplicados en la vejiga 2 a 4 veces al día o por irrigación continua.

Soluciones de Miconazol son usadas para aplicación ocular.

El Miconazol ha sido administrado como nebulizador para infecciones pulmonares.

Para el tratamiento de candidiasis intestinal y oral la dosis de Miconazol es de 125 mg a 250 mg en productos farmacéuticos como tabletas o gel de 2 a 4 veces diariamente.

La dosificación del Miconazol en niños de 6 años es de 125 mg, 4 veces al día; en niños de 2 a 6 años de edad, es de 125 mg, 2 veces al día; en niños menores de 2 años es de 62.5 mg, dos veces al día.

Para el tratamiento de lesiones bucales son disueltas las tabletas en la boca, también es usado el gel oral al 2%.

En infecciones de la piel y uñas como pitiriasis versicolor, tiña y candidiasis el Nitrato de Miconazol es dosificado una o dos veces diariamente como crema al 2%, o loción.

Para el tratamiento de candidiasis vaginal, la crema al 2% de Nitrato de Miconazol es dosificada de 5 a 10 g, e insertada dentro de la vagina una vez al día, por un periodo de 7 a 14 días; o tampones cubiertos con 100 mg de Nitrato de Miconazol, son insertados 2 veces al día por una duración de 5 días, 200 mg diariamente por 3 a 7 días o en dosis única de 1200 mg. Una crema que contiene 2% de Nitrato de Miconazol y peróxido de benzoilo al 5% ha sido usada tópicamente para el tratamiento de *acne vulgaris* <sup>(17)</sup>.

#### ◆ Dosis de Miconazol

Infusión intravenosa, adultos, para *candidiasis* 200 a 600 mg cada 8 hrs durante 1 a 20 semanas, para *coccidioidomycosis* 600 mg a 1.2 g cada 8 hrs durante 3 a 20 semanas, para *criptococosis* 400 a 800 mg cada 8 hrs durante 3 a 12 semanas o más, para *paracoccidioidomycosis* 66.7 a 400 mg cada 8 horas durante 2 a 16 semanas, para *petirilidosis* 200 mg a 1g tres veces al día durante 5 a 20 semanas. Niños de 1 año o más, 20 a 40 mg/Kg de peso corporal por un día hasta un máximo de 15 mg/Kg por dosis.

Oral adulto (no aprobada todavía), 500 mg a 1 g tres veces al día, Intratecal 20 mg cada tres a siete días. Irrigación vesical 200 mg como inyección diluida.

Formas de dosificación para inyección 200 mg/10mL, solubilizada con polietilenglicol y ácido láctico en agua para inyección.

#### ◆ Dosis de Nitrato de Miconazol

Tópica en la piel, como crema o loción al 2% dos veces por día, salvo una vez por día para tiña versicolor, y en la vagina como crema al 2% o 100 mg como supositorio una vez por día antes de acostarse, durante 14 días.

Formas de dosificación: Crema al 2%, loción al 2%, crema vaginal al 2%, supositorios vaginales de 100 mg.

### 2.1.6 Mecanismo de acción

No se conoce con exactitud el mecanismo de acción antifúngica de los imidazoles, aunque parece que actúan en varios pasos metabólicos, lesionan la membrana celular al inhibir la síntesis del ergosterol por bloqueo de la desmetilación del C<sub>14</sub>; es decir, por inhibición de la esteroil 14- $\alpha$ -desmetilasa, un sistema enzimático dependiente del citocromo microsomal P<sub>450</sub>.

Esto produce una disminución de ergosterol y una acumulación de 14- $\alpha$ -metilesteroles, tales como lanosterol, que no son útiles para el crecimiento de las levaduras en ausencia de ergosterol.

Estos metilesteroles pueden romper la estrecha unión de las cadenas acilo de los fosfolípidos, afectando las funciones de ciertos sistemas enzimáticos de membrana inhibiendo el crecimiento <sup>(11)</sup>.

La selectividad de los imidazoles puede consistir en que muchos hongos necesitan obligatoriamente de la síntesis endógena de esteroides, mientras que las células animales pueden incorporar los esteroides exógenos .

A dosis más altas y prolongadas modifica los sistemas de transporte de los nucleósidos dificultando la incorporación de purinas y glutamina <sup>(4)</sup>.

También se ha demostrado que estos fármacos inhiben las enzimas mitocondriales y peroxisómicas (citocromooxidasa, peroxidasa y catalasa), lo que da lugar a la acumulación de peróxidos y lisis celular <sup>(1)</sup>.

El Miconazol causa engrosamiento de la pared celular del hongo, alterando la permeabilidad de la membrana, también puede destruir la célula por interferencia con enzimas peroxisomales, causando una acumulación de peróxido dentro de la pared celular. Virtualmente ataca a todos los hongos patógenos.

Los estudios efectuados con el microscopio electrónico, han demostrado que el Miconazol actúa sobre la membrana celular de los hongos, aumentando la permeabilidad, lo cual lleva a la pérdida de elementos celulares, sobre todo de sodio y potasio indispensables para el crecimiento y la vida celular <sup>(16)</sup>.

## 2.2 Emulsiones

Una emulsión, es un sistema bifásico en que un líquido está disperso como pequeñas gotitas en otro líquido, cuyos diámetros en general exceden de  $0.1 \mu\text{m}$ . El líquido dispersado se conoce como fase interna o discontinua, en tanto que el medio dispersante se conoce como fase externa o continua <sup>(2), (13)</sup>.

Cuando el aceite es la fase dispersa y la solución acuosa es la fase continua, el sistema es una emulsión de aceite en agua (**Ac/Ag**).

Por el contrario si la fase dispersa es agua o una solución acuosa y el aceite o un material oleaginoso es la fase continua, el sistema es una emulsión de agua en aceite (**Ag/Ac**), tal sistema posee una estabilidad mínima <sup>(2)</sup>.

Por consiguiente para obtener una emulsión estable es preciso que haya una tercera sustancia llamada emulsivo o estabilizador u otra que impida la coalescencia.

### ♦ Agente emulsificante

Es un compuesto que está constituido por dos partes principales, una hidrófila o polar y otra hidrofóbica o no polar <sup>(6)</sup>. Por lo tanto los emulsificadores prefieren establecerse en la interfase <sup>(15)</sup>. Tienen la finalidad de aumentar la estabilidad de la emulsión por acción interfacial de las dos fases.

Para que un agente de esta índole sea útil, debe poseer ciertas propiedades: Reducir la tensión interfacial, estabilizar la emulsión y ser estable respecto a los demás componentes del sistema, además no debe ser tóxico.

El principal objetivo del agente emulsificante es formar una película condensada alrededor de las gotitas de la fase dispersa. Una concentración inadecuada no impide la coalescencia. Aumentando la concentración de emulsionante más allá del nivel óptimo, tampoco aumenta apreciablemente la estabilidad.

Aparte de un posible aumento de viscosidad, de poco sirve que haya un exceso y esto puede incluso producir efectos indeseables, como la formación de espuma.

En la práctica lo importante es usar la cantidad mínima capaz de producir una emulsión satisfactoria <sup>(18)</sup>.

Muchos emulgentes proporcionan películas muy estables que aíslan entre sí las gotículas de la fase dispersa a modo de cutícula o como barrera intergoticular.

En el caso de que dos gotículas contacten, la película ofrece suficiente protección para impedir la confluencia de las mismas.

Los agentes emulsificantes pueden clasificarse de acuerdo al tipo de película que forman en la interfase. **Tabla 1.**

- **Películas monomoleculares.** Los agentes tensoactivos capaces de estabilizar la emulsión, lo hacen formando una monocapa de moléculas o iones adsorbidos en la interfase aceite/agua.
- **Películas multimoleculares.** Los coloides liófilos hidratados forman películas multimoleculares alrededor de las gotitas de aceite disperso. El uso de estos agentes ha declinado en los últimos años debido al gran número de agentes tensoactivos sintéticos comerciales, que poseen propiedades emulsionantes bien definidas.
- **Películas de partículas sólidas.** Las partículas sólidas pequeñas, humectadas hasta cierto punto por fases líquidas acuosas y no acuosas, actúan como agentes emulsionantes. Si las partículas son demasiado hidrófilas permanecen en la fase acuosa, si son demasiado hidrófobas se dispersan completamente en la fase oleosa. Un segundo requisito es que las partículas sean pequeñas con relación a las gotitas de la fase dispersa.

**TABLA 1. Mecanismo de acción de los agentes emulsionantes.**

Película	Emulsificante	Mecanismo de acción
Monomolecular	Laurato de potasio  Monooleato de polioxietileno sorbitán	Película flexible coherente formada por agentes tensoactivos, que también reducen marcadamente la tensión interfacial, lo que contribuye a la estabilidad de la emulsión. Son muy usados especialmente los de tipo no iónico. Según el agente elegido, pueden prepararse emulsiones aceite /agua o agua/aceite.
Multimolecular	Acacia  Gelatina	Se forma una película rígida, fuerte, principalmente de hidrocoloides que producen emulsiones aceite/agua. La tensión interfacial no se reduce en absoluto; la estabilidad se debe principalmente a la fuerza de la película interfacial.
Partículas sólidas	Bentonita  Grafito  Hidróxido de magnesio	Película formada por partículas sólidas pequeñas comparadas con las gotitas de la fase dispersa. Las partículas deben ser humectadas por ambas fases hasta cierto punto para quedar en la interfase y formar una película estable. Da emulsiones aceite/agua o agua/aceite, según el método de preparación.

Los agentes emulsionantes también pueden clasificarse en términos de su estructura química, hay cierta correlación entre esta clasificación y la que se basa en su mecanismo de acción. Por ejemplo, la mayoría de los emulsionantes que forman películas monomoleculares son materiales orgánicos sintéticos, mientras que la mayoría de los emulsionantes que forman películas multimoleculares se obtienen de fuentes naturales. Un tercer grupo se compone de partículas sólidas, invariablemente inorgánicas, que forman películas compuestas por partículas sólidas finamente divididas. Esta clasificación adoptada divide a los agentes emulsionantes en: 1) sólidos sintéticos, 2) sólidos naturales, 3) sólidos finamente dispersados, 4) materiales auxiliares <sup>(18)</sup>.

### **1. Agentes emulsionantes sintéticos**

Este grupo de agentes tensoactivos que actúan como emulsionantes pueden subdividirse en: a) agentes aniónicos, b) catiónicos, c) no iónicos, según la carga que posea el tensoactivo.

**a) Aniónicos.** En este subgrupo el ión tensoactivo lleva carga negativa. Las sales de potasio, sodio y amonio de los ácidos láurico y oleico son solubles en agua, y son buenos agentes emulsionantes, aceite/agua, pero tienen sabor desagradable y son irritantes para el tracto gastrointestinal, esto los limita a emulsiones preparadas para uso externo.

**b) Catiónicos.** La actividad superficial (tensoactividad) de este grupo reside en la carga positiva. Estos compuestos tienen marcadas propiedades bactericidas, lo que los hace aconsejables en productos antiinfecciosos emulsionados, como las lociones y crema para la piel. El pH de una emulsión preparada con un emulsionante catiónico es de 4 a 6.

Los agentes catiónicos son emulsionantes débiles y se formulan generalmente con un agente emulsionante estabilizador o auxiliar, como el alcohol cetoestearílico. El único grupo de agentes catiónicos muy usados como emulsionantes, son los compuestos de amonio cuaternario.

Los emulsionantes catiónicos no deben usarse en la misma formulación con emulsionantes aniónicos, porque interactúan. Aunque la incompatibilidad puede no manifestarse inmediatamente en forma de precipitado, prácticamente toda la actividad antibacteriana deseada se pierde generalmente con esta interacción.

**c) No iónicos.** Estos tensoactivos no disociados se usan mucho como agentes emulsionantes, ya que poseen el equilibrio apropiado entre grupos hidrófilos y lipófilos dentro de la molécula. Su popularidad se basa en que, a diferencia de los tipos aniónicos y catiónicos, los emulsionantes no iónicos, no son susceptibles a los cambios de pH ni a la presencia de electrolitos. El número de agentes no iónicos conocidos es muy grande, los más usados son los ésteres de glicerol, ésteres y éteres de polioxietilenglicol y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y sus derivados de polioxietileno.

## **2. Agentes emulsionantes naturales**

De los numerosos agentes emulsionantes derivados de las fuentes naturales se conocen la acacia, gelatina, lecitina y colesterol.

## **3. Sólidos finamente dispersados**

Este grupo de emulsionantes forma películas particuladas alrededor de las gotitas dispersas y produce emulsiones que, aunque de grano grueso, tiene considerable estabilidad física. En la práctica el grupo de compuestos más usados son las arcillas coloidales <sup>(18)</sup>.

## **4. Agentes emulsionantes auxiliares**

Este grupo es incapaz, por sí solo, de formar emulsiones estables. Su principal valor reside en su capacidad de funcionar como agentes espesantes que ayudan a estabilizar la emulsión <sup>(18)</sup>. **Tabla 2.**

**Tabla 2**  
**Agentes emulsionantes auxiliares**

<b>Producto</b>	<b>Origen y composición</b>	<b>Uso principal</b>
Bentonita	Silicato de aluminio hidratado coloidal	Agente espesante y estabilizador hidrófilo para lociones y cremas aceite/agua y agua/aceite.
Alcohol cetílico	Principalmente $C_{16}H_{33}OH$	Agente espesante y estabilizador lipófilo para lociones y ungüentos aceite/agua.
Monoestearato de glicerilo	$C_{17}H_{35}COOCH_2CHOHCH_2OH$	Agente espesante y estabilizador lipófilo para lociones y ungüentos aceite/agua.
Hidróxido de magnesio	$Mg(OH)_2$	Estabilizador para emulsiones aceite/agua.
Gel de sílice	Oxido de sílice hidratado	Estabilizador hidrófilo usado en la preparación de ungüentos.
Alginato de sodio	Sal de sodio del ácido alginico, un hidrato de carbono extraído de algas gigantes.	Agente espesante y estabilizador hidrófilo para emulsiones aceite/agua.
Carboximetilcelulosa sódica	Sal de sodio de los ésteres de carboximetilo de celulosa.	Agente espesante y estabilizador hidrófilo para emulsiones aceite/agua.
Acido esteárico	Mezcla de ácidos sólidos de grasas principalmente esteárico y palmítico.	Agente espesante y estabilizador lipófilo para lociones y ungüentos aceite/agua.
Alcohol esteárico	Principalmente $C_{18}H_{17}OH$	Agente espesante y estabilizador lipófilo para lociones y ungüentos aceite/agua.
Veegum	Silicato coloidal de aluminio y magnesio.	Agente espesante y estabilizador hidrófilo para lociones y cremas aceite/agua.
Tragacanto	Exudación gomosa seca de especies de Astragalus que contiene una porción soluble y una porción insoluble que se hincha en agua.	Agente espesante y estabilizador hidrófilo para emulsiones aceite/agua, débil emulsionante aceite/agua.
Mettcelulosa	Serie de metilésteres de metilcelulosa.	Agente espesante y estabiizador hidrófilo para emulsiones aceite/agua, débil emulsionante aceite/agua.

## 2. 2.1 EQUILIBRIO HIDRÓFILO-LIPOFILO (HLB)

El tensoactivo es una molécula compuesta por dos partes: un grupo hidrofílico terminal ( H ) y un grupo lipofílico terminal ( L ) <sup>(25)</sup>.



### Molécula Tensoactiva

Griffin en 1947, desarrolló un sistema de balance hidrofílico-lipofílico de tensoactivos llamado HLB <sup>(13)</sup>.

El HLB ( balance hidrofílico-lipofílico ), es simplemente el por ciento en peso del contenido hidrofílico de la molécula, dividido por un factor arbitrario de 5.

Las moléculas que son solubles en aceite o dispersables en aceite tienen bajo valor de HLB; aquéllas que son solubles en agua tienen altos valores de HLB <sup>(13)</sup>.

La escala de HLB va desde "20" para moléculas completamente hidrofílicas, hasta "0" para moléculas completamente lipofílicas.

En este método se asigna un número HLB a cada agente tensoactivo, y se relacionan mediante una escala según sus aplicaciones adecuadas.

La **Tabla 3**, señala la oscilación HLB requerida para varios sistemas.

**Tabla 3**

### ESCALA HLB Y SU APLICACIÓN

LIMITE HLB	USO
0-3	Agentes antiespumosos
4-6	Agentes emulsionantes agua/aceite
7-9	Agentes humectantes
8-18	Agentes emulsionantes aceite/agua
13-15	Detergentes
10-18	Agentes solubilizantes

Solo aquellos productos con números HLB que oscilan de 4 a 6 son adecuados como emulsionantes para emulsiones W/O, mientras que aquellos con números que oscilan entre 8 y 18 son adecuados para la preparación de la emulsión O/W.

**HLB requerido:** Es el HLB de un emulsionante específico que se requiere para producir emulsiones de diferentes fases de aceite <sup>(2)</sup>.

El HLB requerido para emulsificar puede ser determinado por ensayo y error en un sistema particular aceite/agua <sup>(13)</sup>.

### **Cálculos para obtener la concentración de tensoactivo para emulsificar**

Se requiere la preparación de una crema para aplicación tópica, por lo que se debe realizar una emulsión de aceite/agua.

Se deben utilizar emulsionantes de valores de HLB de 8 a 18, emulsionantes hidrófilos.

Ejemplo:

Datos: HLB requerido para emulsificar = 12.99

Concentración de tensoactivo en la formulación = 7%

Cantidad a fabricar = 100 g

HLB de tensoactivo A = 14.9

HLB de tensoactivo B = 4.7

**Fórmulas:**

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

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

**Cálculos:**

$$\% \text{ de Tensoactivo A} = 100 ( 12.99 - 4.7 ) / ( 14.9 - 4.7 )$$

$$\% \text{ de Tensoactivo A} = 100 ( 8.29 / 10.2 )$$

$$\% \text{ de Tensoactivo A} = 100 ( 0.8127 ) = 81.27$$

$$\% \text{ de Tensoactivo B} = 100 - 81.27 = 18.73$$

**Si se van a fabricar 100 g entonces:**

$$(100 \text{ g}) (0.07) = 7 \text{ g}$$

$$\text{Tensoactivo A} = (7.0) (0.8127) = 5.68 \text{ g}$$

$$\text{Tensoactivo B} = (7.0) (0.1873) = 1.311 \text{ g}$$

## **2. 2. 2 Selección del conservador**

Los conservadores se consideran métodos químicos, mediante los cuáles una sustancia química puede inhibir o destruir microorganismos bajo condiciones normales de formulación, fabricación, almacenamiento y usos.

El conservador debe tener un espectro antimicrobiano adecuado; se debe conocer la concentración a la cual se utiliza el conservador, "la concentración efectiva", en el producto terminado ya que, cuanto más alta sea la concentración de éste, más alta será la efectividad, pero puede resultar más tóxico o irritante. Si la concentración de un conservador no puede aumentarse por razones de toxicidad, solubilidad o sensibilización, el uso de sistemas binarios o terciarios es lo recomendable.

El conservador debe ser compatible con todos y cada uno de los componentes de la formulación y con el empaque primario.

La neutralización por enlaces químicos de los tensoactivos aniónicos destruye la actividad de los germicidas catiónicos y mercuriales; por analogía, los tensoactivos catiónicos reducen la actividad bactericida y bacteriostática de los conservadores aniónicos.

Así mismo, la lanolina, metilcelulosa, lecitina, caolín, óxido de zinc y algunos polímeros grandes con propiedades mucilaginosas como son: goma de tragacanto, PVP, metil celulosa y carboximetilcelulosa, debido a su reactividad química o física, incluyendo su naturaleza adsorbente, reducen la actividad de muchos conservadores.

### **◆ Aditividad**

Los conservadores que pertenecen a los mismos grupos químicos o que tengan mecanismos de acción idénticos, al mezclarse o combinarse producen aditividad.

#### ♦ Sinergismo

Los conservadores de diferentes clases químicas cuando se combinan, tendrán una actividad mayor que si sumáramos las actividades de cada uno de ellos por separado.

La introducción de envases de plástico ha incrementado los problemas de incompatibilidad. Ciertos tipos de PVC (cloruro de polivinilo) pueden inactivar a los germicidas fenólicos, mientras que el polietileno en media y baja densidad, es permeable a los conservadores solubles en aceite, incluyendo fenoles y parabenos.

El conservador es más efectivo cuando se disuelve en la fase acuosa ya que de otra manera migraría hacia la fase oleosa. En una emulsión el conservador se parte entre las fases, dependiendo de su solubilidad relativa entre ellas.

El problema de la migración del conservador, se complica debido a que cada ingrediente de una fase afecta la solubilidad del microbicida o del conservador en esta fase. Solamente mediante pruebas microbiológicas del producto terminado, a lo largo de períodos extensos de almacenamiento, se puede probar que la migración del conservador no va a ser un problema.

En formulaciones más complejas W/O u O/W, el conservador se distribuye, así mismo, de acuerdo con su coeficiente de partición. Esta distribución puede ser modificada por la presencia del emulsificador.

Los conservadores con bajo coeficiente de partición aceite-agua son los preferibles, ya que de otro modo el conservador se encontrará en la fase oleosa y no desempeñando su función.

El conservador debe ser efectivo en el pH del producto.

Se ha observado que la actividad del conservador decrece con el tiempo o con la vida del producto debido a:

- a) Interacción gradual del conservador con los ingredientes del producto
- b) Cambio de distribución entre las fases
- c) Interacción con los contaminantes
- d) Pérdida gradual con el empaque

Una propiedad básica que se debe probar en todo conservador, es su capacidad para producir reacciones alérgicas que presentan un peligro para el usuario normal. Un factor importante es el costo del conservador.

### **2.2.3 Propiedades de las emulsiones**

#### **♦ Apariencia y textura**

Las emulsiones pueden variar en apariencia, debido a la viscosidad, por sus características de brillo, uniformidad, suavidad, textura, aperlado y opacidad, estas varían en aplicación o sentido debido a la untuosidad (oleosidad), viscosidad, pegajosidad, humedad, contextura arenosa, tiempo de secado, cualidad de esparcimiento.

Estas propiedades incluyendo la estabilidad y el tipo de emulsión, son una larga medida dependiente de las propiedades físicas y químicas de la fase acuosa y la fase oleosa, la concentración de los tensoactivos usados como agentes emulsificantes, la relación en volumen de la fase oleosa y fase acuosa, el orden de adición de los ingredientes, la temperatura de emulsificación, el tipo de equipo usado en la emulsificación, el método y ruta de enfriamiento <sup>(15)</sup>.

#### **♦ Tamaño de partícula**

La viscosidad y apariencia son controladas en parte por el tamaño de partícula de la fase dispersa, **Tabla 4**.

**Tabla 4**

Efecto del tamaño de partícula de la fase interna sobre el aspecto de la emulsión

TAMANO DE LA GOTITA DE LA FASE INTERNA	ASPECTO DE LA EMULSION
$\geq 0.5 \text{ mm}$	Glóbulos claramente visibles
$0.5 \text{ mm a } 1 \text{ }\mu\text{m}$	Blanco lechoso
$1.0 \text{ }\mu\text{m a } 0.1 \text{ }\mu\text{m}$	Blanco azulado
$0.1 \text{ }\mu\text{m a } 0.05\mu\text{m}$	Gris semitransparente
$\leq 0.05 \text{ }\mu\text{m}$	Translúcido o transparente

Si el tamaño de partícula es más grande que  $1 \text{ }\mu\text{m}$ , la emulsión es lechosa.

Cuando el tamaño de partícula dispersada disminuye, la emulsión se convierte de lechosa a transparente.

Si la fase dispersa se reduce a  $0.1 \text{ }\mu\text{m}$  ( $10 \text{ nm}$ ) o menor, resulta microemulsiones o emulsiones micelares, el tamaño de partícula de una emulsión es usualmente expresada como el diámetro de las gotas de la fase interna.

Emulsiones que presentan partículas que son pequeñas en diámetro son llamadas emulsiones "finas", las que contienen gotas largas son llamadas emulsiones "gruesas".

El tamaño del partícula es dependiente de la cantidad o tipo de emulsificador y del orden de adición de los ingredientes <sup>(15)</sup>.

El análisis de tamaño de partícula puede realizarse por varios métodos, en cada uno de ellos se obtiene un promedio diferente para los sistemas heterodispersos.

El método más conocido para determinar la distribución del tamaño de la gotita, es el de la observación de la emulsión utilizando un microscopio con ocular micrométrico<sup>(15)</sup>.

#### ♦ pH

En años anteriores, se ha reconocido la importancia del pH en las emulsiones farmacéuticas de la piel, la cual tiene un pH de 4 a 6, tiende ajustarse dicho intervalo de pH cuando se altera mediante la aplicación de cualquier producto tópico que contenga un pH diferente. Para ayudar a la piel a mantener su pH, muchas emulsiones farmacéuticas se ajustan al pH de la misma.

Las emulsiones del tipo jabonosas generalmente tienen un pH de 8 o mayor y tienden a separarse si el pH se reduce por debajo de éste.

Los productos no-iónicos emulsificados pueden usarse dentro de un intervalo de pH de 3 a 10, dependiendo de la naturaleza del emulsificador. Las emulsiones catiónicas generalmente están dentro de un intervalo de pH que va de 3 a 7.

El pH del ingrediente terapéutico ejerce, en general, gran influencia en el pH de la emulsión. Si esto es así, depende de su carga iónica y de su solubilidad en la fase externa <sup>(15)</sup>.

#### ♦ Viscosidad

Una vez que se escoge la emulsión idónea y los emulsificadores, se debe conseguir una consistencia que proporcione la estabilidad adecuada, y que también tenga las características de flujo apropiadas.

La viscosidad es quizás una de las propiedades más importantes de la emulsión, ya que las variaciones son generalmente bastante obvias para el consumidor. Los cambios en la viscosidad a menudo indican otros cambios en el producto lo cual puede reducir su efectividad. Las fluctuaciones durante el almacenamiento son un grave problema para el químico de emulsiones. La viscosidad o consistencia juegan un papel importante en la valoración del producto y por lo tanto en su aceptabilidad<sup>(15)</sup>.

La necesidad de la aceptabilidad del producto de ninguna forma se restringe a las preparaciones cosméticas, los productos farmacéuticos tienen que elaborarse de tal manera que los pacientes acepten que el producto es de calidad.

La viscosidad es la medida de la resistencia del fluido a cambiar de forma debido a la fricción interna. Es un parámetro esencial en las emulsiones tópicas, ya que un producto se diseña para dar cierta textura al tacto y para distribuirse en ciertos tipos de contenedores, a menudo con tapas estrechas. De la misma forma la viscosidad no debe cambiar apreciablemente con el tiempo. La unidad de medida de viscosidad se denomina poise <sup>(15)</sup>.

La viscosidad y el "tacto" en la aplicación de la emulsión total puede afectarse por el espesante seleccionado para la fase continua.

El mecanismo de acción de muchos agentes espesantes es doble, en primer lugar, forman geles consistentes de moléculas largas, interenlazadas, que obstaculizan físicamente el flujo de la fase continua y de las partículas de la fase interna en el interior de ella; en segundo lugar, compiten químicamente con la fase interna por la fase externa disponible <sup>(25)</sup>.

La viscosidad de la emulsión puede controlarse por el incremento de la viscosidad de la fase externa. En el caso de las emulsiones aceite/agua, esto puede lograrse añadiendo gomas sintéticas y naturales, arcillas, y ciertos emulsificantes como los jabones de potasio y de sodio.

En el caso de las emulsiones agua/aceite puede incrementarse la viscosidad al añadir en la fase oleosa, jabones metálicos polivalentes, ceras altamente derretibles y resinas.

La viscosidad puede controlarse en cierta medida al aumentarla durante la fase de dispersión <sup>(15)</sup>.

La mejor manera de usar las determinaciones de viscosidad para la predicción de su caducidad, es relacionarlas con los cambios en el tamaño de la partículas.

Como una regla, el decremento en la viscosidad con la edad, refleja un incremento en el tamaño de las partículas debido a la coalescencia, y es indicativo de una baja caducidad. La tasa de incremento en el tamaño del glóbulo principal y los cambios de viscosidad resultantes, pueden usarse para predecir cambios en la viscosidad que ocurrirán en un período largo de tiempo.

Una gran variedad de viscosímetros están disponibles en el mercado. Es necesario seleccionar el más apropiado para el intervalo encontrado de viscosidades en una aplicación dada <sup>(15)</sup>.

#### **2.2.4 Preparación de cremas**

Se preparan por tres métodos generales: a) mezclado mecánico de los ingredientes, b) fusión, c) formación de emulsiones.

##### **a) Preparación por Mezclado Mecánico**

Es el método que se usa con más frecuencia. Se utiliza cuando el excipiente está constituido de agentes grasos blandos y aceites.

Puede ejecutarse triturando los ingredientes en un mortero hasta que se obtenga una crema homogénea o por mezclado con espátula en una loza para cremas que esta constituida por una hoja larga y ancha que es bastante flexible.

Este último procedimiento es considerado el mas fácil y mejor, porque los granos o terroncitos de los principios activos se trituran con menos dificultad y es más sencillo transferir la crema.

Los mejores preparados se logran cuando los agentes medicinales se hallan en solución o dispersión coloidal.

Ciertas fármacos que son afectados 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 blanda, etc. <sup>(12)</sup>.

##### **b) Preparación por Fusión**

Cuando se han de mezclar sólidos que funden con facilidad como ceras, parafinas sólidas, etc., con agentes blandos, lo mejor es fundir ambos, mezclarlos bien y agitar mientras se enfría la mezcla.

Suele aconsejarse que se funda primero el material que tenga el punto de fusión más alto y luego se aplica un poco más de calor que el requerido para fundir el de menor punto de fusión manteniéndose la mezcla al calor hasta la fusión total. En ocasiones no es conveniente mezclar los componentes en el recipiente y fundirlos bien, ya que se aplica un poco más de calor que el necesario para fundir el de menor punto de fusión, pero 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 si no que se facilita por la disolución de los ingredientes sucesivamente agregados, de esta forma el de mayor punto de fusión se mezcla a temperatura mucho más baja.

Cualquiera que sea el procedimiento empleado, mientras se enfría debe agitarse el preparado para evitar la granulación por solidificación de los agentes de punto de fusión más alto.

Si se deben incorporar fármacos solubles en el excipiente, lo mejor es disolverlos primero en uno de los ingredientes del mismo o en el total, pero si la cantidad excede el límite de solubilidad, es más práctico preparar la crema por procedimiento mecánico <sup>(12)</sup>.

### **c) Preparación por formación de emulsiones**

Este método en ciertos casos, incluye en buena medida a los otros dos. El caso más común lo constituyen las cremas preparadas a partir de dos soluciones, una acuosa y una oleosa.

Las emulsiones se pueden preparar con cuatro métodos principales.

#### **1. Adición de la fase interna a la fase externa**

Éste suele ser el método más satisfactorio para preparar emulsiones, ya que siempre hay un exceso de fase externa que promueve el tipo de emulsión que se desea.

Si la fase externa es agua y la fase interna es aceite, las sustancias hidrosolubles se disuelven en el agua y las liposolubles se mezclan bien en el aceite. La mezcla oleosa se agrega en porciones al preparado acuoso, agitando mientras tanto. A veces, para mejorar la acción de corte durante la preparación, no se mezcla toda el agua con el agente emulsivo hasta que se forma la emulsión primaria con el aceite y después se agrega el agua restante <sup>(18)</sup>.

## **2. Adición de la fase externa a la fase interna**

Tomando como ejemplo una emulsión de aceite en agua, la adición de agua (fase externa) al aceite (fase interna) promueve la formación de una emulsión agua/aceite por la preponderancia de la fase oleosa. Luego de agregar más agua tiene que producirse la inversión de la fase a una emulsión de aceite en agua.

Este método es de particular utilidad y eficacia cuando se utilizan agentes hidrófilos como acacia, tragacanto y metilcelulosa, los cuales primero se mezclan con el aceite y efectúan la dispersión sin mojar.

Se agrega el agua y finalmente se forma una emulsión de aceite en agua.

Este método es llamado de la "goma seca", es rápido para preparar pequeñas cantidades de emulsión <sup>(18)</sup>.

## **3. Mezclado de ambas fases después de calentar cada una**

Este método se usa cuando se emplean ceras u otras sustancias que deben fundirse. Se funden los agentes emulsificantes liposolubles, aceites y ceras; se mezclan bien.

Los componentes hidrosolubles disueltos en el agua se calientan a una temperatura apenas mayor que la de la fase oleosa.

Las dos fases se mezclan y se remueven hasta que se enfrían.

Por razones de conveniencia, pero no necesariamente, la solución acuosa se agrega a la mezcla oleosa. Este método se usa a menudo en la preparación de ungüentos y cremas <sup>(18)</sup>.

#### **4. Adición alternada de las dos fases al agente emulsivo**

Primero se agrega una porción de aceite, si se prepara una emulsión de aceite en agua, a todo el agente emulsivo liposoluble mientras se remueve hasta que se forma la emulsión, luego se agregan porciones adicionales del aceite y el agua hasta que se forma el producto final.

La gran concentración del agente emulsivo en la emulsión original, hace que la emulsificación inicial sea más probable, y la viscosidad provee una acción de corte eficaz que conduce a la formación de gotitas pequeñas en la emulsión.

Muchas veces este método se emplea con eficacia en jabones.

El agregado de una fase a la otra se efectúa con agitación a temperatura entre 72°C-80°C, con agitación.

La temperatura de las fases puede ser menor si no hace falta tanta para fundir la fase oleosa. Esto significaría una disminución de tiempo para el enfriamiento, que importa bastante si se manejan una cantidad grande de volumen.

A veces no se trata de formar un nuevo agente al mezclar las fases, sino sólo lograr la emulsión. En este caso la fase acuosa o la fase oleosa, o ambas, contendrán directamente tensoactivos. La fase acuosa conteniendo un tensoactivo de elevado HLB y la oleosa conteniendo un tensoactivo de bajo HLB, siendo las proporciones de tensoactivos dependientes del tipo de emulsión que se desee obtener O/W (Ac/Ag) o W/O (Ag/Ac).

Las fases pueden mezclarse incorporándose juntas y entonces se requiere una bomba dosificadora y un mezclador continuo. La incorporación de la fase discontinua sobre la continua se usa para bajo volumen de fase dispersa. En ocasiones se prefiere agregar la fase continua sobre la discontinua porque las emulsiones sufren una inversión del tipo de emulsión durante la adición de la fase continua, que se traduce en formación de glóbulos más finos.

La incorporación de sustancias volátiles o termosensibles se hará cuando la temperatura haya bajado alrededor de 45°C si se trata de una emulsión O/W (Ac/Ag), o 20-25°C si es W/O (Ag/Ac).

Los fármacos solubles se incorporan a una de las fases antes de llevarlas al reactor para su mezcla, se agrega a la fase continua en forma de solución de polvo o cristales, siempre que sean solubles en esta fase y antes del enfriamiento. Si se trata de un polvo insoluble, se dispersa en la fase continua <sup>(18)</sup>.

### **2.2.5 Formas farmacéuticas semisólidas**

Las preparaciones semisólidas comprenden: **a) ungüentos, b) pastas, c) cremas, d) geles.**

La propiedad común es adherirse al punto de aplicación por un tiempo razonable, hasta que se retira o se lava.

Tiene una propiedad plástica reológica que permite mantener su forma como una película hasta que actúa una fuerza externa para deformarla o retirarla.

Son para aplicación en la piel, aunque en menor grado en la mucosa bucal, vaginal, tejido rectal, en la mucosa uretral, en el oído o en la córnea <sup>(13)</sup>.

**a) Ungüento.** Es una mezcla de hidrocarburos fluidos mezclados o enredados en una matriz de hidrocarburos sólidos de alto punto de fusión.

Son preparados semisólidos para aplicación externa en la piel o en las membranas de bases para ungüentos que se usan como vehículos para fármacos; se eligen o se desarrollan para obtener una entrega óptima de los fármacos y también para impartirles propiedades emolientes o alguna otra propiedad medicinal.

Esta base debe ser no irritante, fácil de limpiar, no manchar, ser estable, no dependiente del pH y ampliamente compatible con una variedad de medicamentos<sup>(13)</sup>.

**b) Pastas.** Las pastas son concentrados de polvos absorbentes dispersos, por lo general, en vaselina común o vaselina hidrófila. Las pastas son rígidas cuando se secan y razonablemente absorbentes en vista de la base de vaselina. A menudo se les usa para tratar lesiones rezumantes. También se usan las pastas para restringir el área tratada al actuar como contención absorbente física.

Las pastas pueden adherirse bastante bien a la piel y no producen una buena oclusión. Por este motivo se prestan para aplicar sobre las lesiones húmedas y a su alrededor. La consistencia pesada de las pastas imparte cierta protección y en algunos casos puede tornar innecesario el uso de vendajes. En virtud de sus propiedades físicas, las pastas se pueden eliminar con facilidad de la piel con vaselina líquida o aceite vegetal.

Las pastas dermatológicas son mixturas, parecidas a pomadas que contienen almidón, dextrina, óxido de zinc, azufre, carbonato de calcio, etc, de propiedades astringentes, antiséptica o protectora, a las que se les da consistencia pastosa uniforme con glicerina, jabón blando, petrolato, manteca de cerdo, otras grasas o agua <sup>(13)</sup>.

**c) Cremas.** Es una emulsión semisólida de apariencia opaca y su carácter reológico depende de que la emulsión sea aceite/agua o agua/aceite <sup>(13)</sup>.

**d) Gel.** Son sistemas semisólidos, en los cuales la fase líquida es restringida dentro de tres dimensiones en una matriz polimérica (consistente de gomas sintéticas o naturales).

Los polímeros usados para preparar geles farmacéuticos incluyen: gomas naturales como tragacanto, pectina, carragenina, agar, materiales sintéticos y semisintéticos como metilcelulosa, carboximetilcelulosa y carbopol, los cuales son polímeros de vinil sintéticos con grupos carboxilo ionizables <sup>(13)</sup>.

### **2.2.6 Estabilidad de las emulsiones**

Una emulsión es estable cuando sus propiedades fisicoquímicas se combinan apreciablemente durante un período de tiempo determinado.

Una emulsión bien formulada debe satisfacer diversos criterios. Probablemente el requisito más importante y visible es que la emulsión debe poseer buena estabilidad física, porque sin ella cualquier emulsión puede formar dos fases separadas <sup>(18)</sup>.

Los tres fenómenos principales asociados a la estabilidad física son:

- 1) El movimiento hacia arriba o hacia abajo de las gotitas dispersas, en relación con la fase continua, formación de crema o sedimentación, respectivamente.
- 2) La agregación y la posible coalescencia de las gotas dispersas, para volver a formar las fases separadas.
- 3) La inversión, por lo cual una emulsión aceite/agua se transforma en una emulsión agua/aceite y viceversa <sup>(18)</sup>.

### **1) Formación de crema y sedimentación**

La formación de crema es el movimiento hacia arriba de gotitas dispersadas con respecto a la fase dispersa, y la sedimentación (el proceso inverso), es el movimiento hacia abajo de las partículas <sup>(12)</sup>.

Bajo la influencia de la gravedad, las partículas o gotitas suspendidas tienden a sedimentar o subir dependiendo de las diferencias de las propiedades específicas entre las fases <sup>(13)</sup>.

Esto es indeseable en un producto farmacéutico, donde la homogeneidad es esencial para la administración de dosis correctas y uniformes. Si se lleva a cabo sin alguna agregación, la emulsión puede ser reconstituida por agitación o mezclado <sup>(13)</sup>.

### **2) Agregación y coalescencia**

**La agregación (floculación).** Las gotitas dispersas se acercan pero no se fusionan; es decir, muestra tendencia a la mutua adhesión formando agregados de forma tridimensional en que las gotas no han perdido por completo su identidad, tal agregación es reversible <sup>(16)</sup>.

La floculación de la fase dispersa puede llevarse a cabo, durante o después del cremado <sup>(2),(13)</sup>.

**La coalescencia.** Es la fusión total de las gotitas; es decir, es el proceso por el cual las partículas pequeñas (gotitas) en una emulsión, se combinan para formar partículas grandes (gotas), disminuyendo el número de las gotitas y finalmente separa las dos fases no miscibles <sup>(18)</sup>.

Es el proceso irreversible que lleva a una disminución en el número de gotitas de aceite y finalmente a la desemulsificación completa<sup>(2)</sup>.

La agregación precede a la coalescencia en las emulsiones, pero la segunda no siempre sigue a la primera<sup>(13)</sup>.

### **3 ) Inversión de fases**

La inversión de fases es una etapa en la formación de las emulsiones, dado que se inicia con una emulsión de tipo aceite en agua y se obtiene una emulsión agua en aceite o viceversa. Transposición de las dos fases de una emulsión (fase interna a la fase externa y viceversa)<sup>(2)</sup>.

### **3. PARTE EXPERIMENTAL**

#### **3.1 Objetivos**

1.- Desarrollar una formulación de Nitrato de Miconazol, crema al 2%.

##### **\* Objetivos específicos**

1.1 Realizar una exhaustiva revisión bibliográfica sobre el tema en general.

1.2 Realizar la caracterización del principio activo, determinando apariencia, tamaño de partícula, solubilidad, análisis químico, espectro de absorción de U.V. y espectro de infrarrojo.

1.3 Evaluar la estabilidad de Nitrato de Miconazol a condiciones drásticas de luz y temperatura.

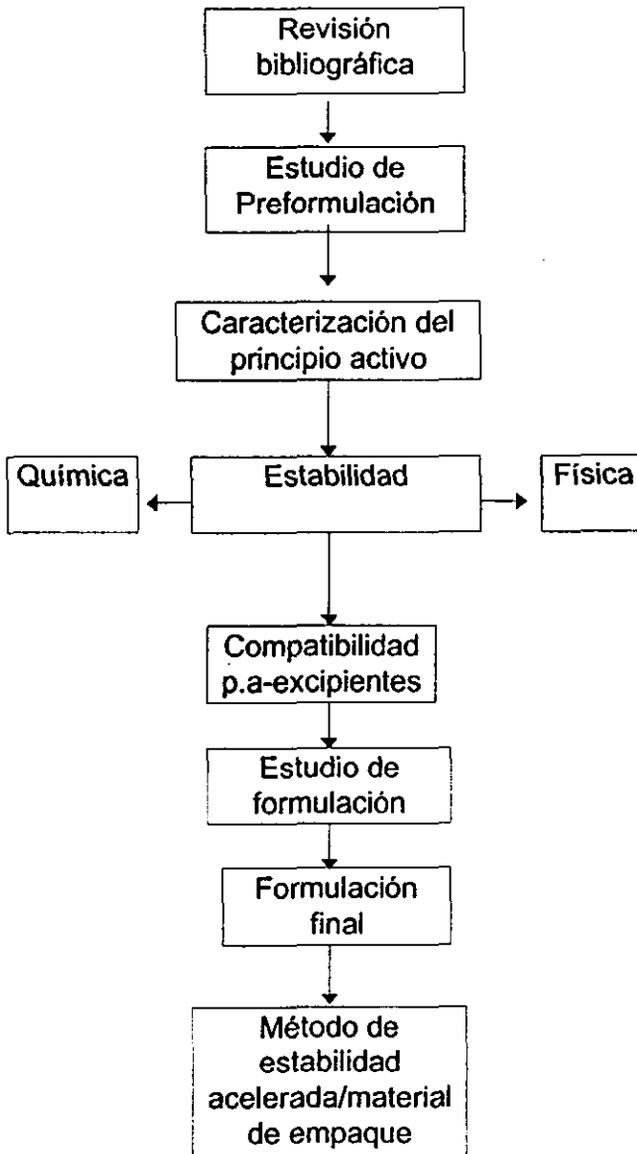
1.4 Evaluar la degradación de Nitrato de Miconazol, en condiciones ácidas, alcalinas y oxidantes.

1.5 Evaluar la compatibilidad principio activo-excipiente, a condiciones drásticas de luz y temperatura.

1.6 Diseñar la matriz experimental para determinar la mejor formulación y procedimiento de fabricación.

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

### 3.2 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA EL DESARROLLO DE UNA FORMULACION



### **3.3 Desarrollo de una formulación en crema de Nitrato de Miconazol al 2%**

Estudios de Desarrollo Farmacéutico, que tratan de un conjunto de actividades que se realizan dentro del conocimiento de la ciencia, la tecnología, el arte y la ética farmacéutica, destinado a obtener aprovechamiento de un medicamento.

Su función es obtener el medicamento más adecuado, partiendo de aquellas moléculas que han satisfecho los estudios de farmacología y toxicología preclínicos, para darle la mejor y más amplia utilización.

En todos los casos se parte de fármacos conocidos en mayor o menor grado, sobre los cuales habrá necesidad de obtener la mayor cantidad de información posible, a través de buscar la bibliografía especializada, caracterizar y evaluar, en lo que se conoce como estudio de preformulación, cuyo informe de resultados permitirá encontrar las técnicas del compuesto y del producto, formular con los materiales del empaque más apropiados, seleccionar la tecnología idónea y desarrollar los procesos correspondientes, para después de fabricar el producto, en la escala que así se ha determinado <sup>(19)</sup>.

#### **3.3.1 Estudio de Preformulación**

Preformulación es el proceso ubicado dentro del desarrollo de medicamentos, que involucra la aplicación de parámetros fisicoquímicos y biofarmacéuticos de un principio activo, con el objetivo de diseñar el mejor sistema para su aplicación dando como resultado una formulación eficaz, segura y estable.

Estos estudios se realizan para caracterizar las propiedades fisicoquímicas del Nitrato de Miconazol:

- a) Características macroscópicas del fármaco
- b) Tamaño de partícula
- c) Solubilidad
- d) Estabilidad del nitrato de miconazol en estado sólido
- e) Degradación del principio activo
- f) Compatibilidad fármaco-excipientes

### **a) Características macroscópicas del fármaco**

Apariencia: Lo importante es notar el aspecto general de color y olor del Nitrato de Miconazol, ya que estas características son la base para comparar con futuros lotes.

### **Metodología**

#### **Material**

1 caja petri

1 balanza granataria

#### **Procedimiento**

a) Pesar 5 g de Nitrato de Miconazol.

b) Colocarlo en una caja petri y extenderlo perfectamente.

c) Determinar sus características organolépticas, color, olor y apariencia.

### **b) Tamaño de partícula**

El tiempo de disolución, el tiempo de absorción, la uniformidad de contenido, el color, sabor, textura y estabilidad dependen del tamaño de partícula.

1.- Colocar sobre una superficie plana y lisa, la malla de acero inoxidable, en el siguiente orden:

A.- Base

B.- Malla No 100

C.- Malla No 80

D.- Malla No 60

F.- Malla No 40

E.- Malla No 30

G.- Malla No 20

#### **Tapa**

2. Pesar con exactitud 30 g de la muestra equivalente a 100% de la masa.

3. Colocar sobre la malla No 20, tapar.

4. Colocar en el rotap por 20 minutos.

5. Transcurrido el tiempo, pesar la cantidad de polvo retenido en cada una de las mallas.
6. Expresar los resultados en por ciento retenido en cada malla.

### **c) Estabilidad en estado sólido**

#### **Material**

4 frascos viales de vidrio transparente con tapón de hule

1 gotero

Lámpara de luz ultravioleta

Estufa de temperatura de 65°C

Balanza analítica

Cromatoplasmas de 20 x 10 cm de sílica gel 60 F254

#### **Reactivos**

Agua destilada

Nitrato de Miconazol

#### **Procedimiento**

Colocar en frascos viales de vidrio transparentes, aproximadamente 500 mg de Nitrato de Miconazol y someterlos a las siguientes condiciones:

1. Nitrato de Miconazol, luz solar, temperatura ambiente.
2. Nitrato de Miconazol, temperatura ambiente y 2 a 3 gotas de agua desmineralizada.
3. Nitrato de Miconazol, temperatura a 65°C.
4. Nitrato de Miconazol, temperatura a 65 °C y 2 a 3 gotas de agua desmineralizada.

La **Tabla 5** resume las condiciones ensayadas.

Las muestras fueron monitoreadas por cromatografía en capa fina, la preparación de la placa cromatográfica se describe a continuación:

Preparación de la placa cromatográfica

**Soporte:** gel de sílice

**Fase móvil:** cloroformo:metanol 9.7:0.3

**Procedimiento:**

Disolver una proporción de Nitrato de Miconazol estándar secundario en 1 mL de metanol, tomar una pequeña muestra de cada uno de los frascos viales, disolverla con 1 mL de metanol, aplicar con la ayuda de capilares por separado en la cromatoplaca de 20 x 10 cm. Eluir la cromatoplaca con fase móvil de cloroformo:metanol en proporción de 9.7:0.3.

**Resultado**

El Rf de la sustancia de referencia debe ser semejante al obtenido en la muestra de cada frasco vial. En caso contrario anotar el Rf de cada vial, observar si presentó degradación física o química. Se monitoreó cada 4 días durante 20 días.

**Tabla 5**

Cromatoplaca	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Nitrato de Miconazol (st)</li><li>2. Nitrato de Miconazol, luz solar, temperatura ambiente.</li><li>3. Nitrato de Miconazol, temperatura ambiente, 2 a 3 gotas de agua desmineralizada.</li><li>4. Nitrato de Miconazol, temperatura a 65°C.</li><li>5. Nitrato de Miconazol, temperatura a 65°C, 2 a 3 gotas de agua desmineralizada.</li></ol>
--------------	---

#### d) Degradación de nitrato de Miconazol

##### Material

4 frascos viales de vidrio transparente con tapón de hule

3 pipetas graduadas de 5 ml

Balanza analítica

1 cámara cromatográfica

1 lámpara de luz ultravioleta

Estufa de temperatura a 65°C

Estufa de temperatura a 30°C

Cromatoplasmas de 20 x 10 Silica gel 60 F254

##### Reactivos

NaOH 2N

HCL 2N

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30%

##### Procedimiento

Colocar en frascos viales, de vidrio transparente con tapón de hule, aproximadamente 50 mg de Nitrato de Miconazol, someterlos a las condiciones presentadas en la **Tabla 6**, adicionando 0.5 mL cada uno de los reactivos.

**Tabla 6**

<b>REACTIVOS</b>	<b>TEMPERATURA</b>
Hidróxido de sodio 2N	Temperatura 65 °C
Acido clorhídrico 2N	Temperatura 65 °C
Peróxido de Hidrógeno al 30%	Temperatura 30 °C

Para monitorear la degradación química de las muestras, se utilizó la técnica de cromatografía en capa fina, empleando placas de sílica gel 20 X 10 cm, 60 F254, como fase estacionaria, como sistema de elución cloroformo:metanol 9.7:0.3.

La preparación de la placa cromatografica se realizó como se describió anteriormente. La **Tabla 7** resume las condiciones ensayadas.

Se monitoreó cada 4 días durante 20 días.

**Tabla 7**

Cromatoplaca	1) Nitrato de Miconazol (st) 2) HCl 2N, Nitrato de Miconazol, temperatura 65°C. 3) NaOH 2N, Nitrato de Miconazol, temperatura 65°C. 4) H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> al 30%, Nitrato de Miconazol, temperatura 30°C.
--------------	---

#### **e) Compatibilidad con excipientes**

##### **Material**

14 frascos viales transparentes con tapón de hule

1 cámara cromatográfica

1 lámpara de luz ultravioleta

Balanza analítica

Estufa de temperatura de 45 °C

## Procedimiento

Colocar en frascos viales transparentes, aproximadamente 50 mg de Nitrato de Miconazol y la proporción de excipiente, indicada en la **Tabla 8**, adicionar 2 a 3 gotas de H<sub>2</sub>O y someterlo a temperatura de 45 °C. La duración de la prueba de compatibilidad es de 20 días.

Para monitorear la degradación química de las muestras, se utilizó la técnica de cromatografía en capa fina, empleando placas de silica gel 20 X 10 cm, 60 F 254, como fase estacionaria, eluir con una mezcla de cloroformo:metanol 97:0.3.

La preparación de la placa cromatográfica se realizó como se describió anteriormente.

**Tabla 8**

	<b>Muestra</b>	<b>Proporción</b>
1)	Nitrato de Miconazol. Sustancia de referencia	
2)	Nitrato de Miconazol + Ácido benzoico	(1:1)
3)	Nitrato de Miconazol + Alcohol estearílico	(1:2)
4)	Nitrato de Miconazol + Tween 80	(1:1)
5)	Nitrato de Miconazol + Bisulfito de sodio	(1:1)
6)	Nitrato de Miconazol + Metilparabeno	(1:1)
7)	Nitrato de Miconazol + Span 60	(1:1)
8)	Nitrato de Miconazol + Propilparabeno	(1:1)
9)	Nitrato de Miconazol + Polietilenglicol	(1:3)
10)	Nitrato de Miconazol + Tween 60	(1:1)
11)	Nitrato de Miconazol + Miristato de isopropilo	(1:2)
12)	Nitrato de Miconazol + Ácido cítrico	(1:1)
13)	Nitrato de Miconazol + Alcohol cetílico	(1:2)
14)	Nitrato de Miconazol + Propilenglicol	(1:3)
15)	Nitrato de Miconazol + Ácido esteárico	(1:2)

### 3.3.2 Resultados del estudio de preformulación

#### ♦ Apariencia de Nitrato de Miconazol principio activo

<b>Forma</b>	Polvo microcristalino
<b>Color</b>	Blanco
<b>Olor</b>	Inodoro
<b>Apariencia</b>	Libre de partículas extrañas
<b>Solubilidad</b>	Ligeramente soluble en etanol, propilenglicol, éter y cloroformo, muy ligeramente soluble en agua y en alcohol isopropílico, soluble en dimetil sulfoxido.

#### ♦ Determinación del tamaño de partícula, Tabla 9

Peso 30 g

Tabla 9

<b>Malla</b>	<b>Pi</b>	<b>Pf</b>	<b>Peso de la masa retenido</b>	<b>% Retenido</b>
20	361.4	361.75	0.35	1.16%
40	365.3	367.6	2.3	7.60%
60	357.9	365.1	7.2	24.00%
80	217.1	226.9	9.8	32.66%
150	368.2	391.9	3.7	12.33%
200	395	400.3	5.3	17.66%
Base	424.4	425	0.6	0.02%

◆ Resultados de estabilidad en estado sólido.

Tabla 10

<b>CROMATOPLACA 1</b> <b>Día 4</b>	<b>Rf</b>
1) Nitrato de Miconazol + luz solar + temperatura ambiente	0.50
2) Nitrato de Miconazol + temperatura de 65°C	0.50
3) Nitrato de Miconazol + luz solar + temperatura ambiente + 2 a 3 gotas de agua	0.50
4) Nitrato de Miconazol + temperatura 65 °C + 2 a 3 gotas de agua	0.50
5) Nitrato de Miconazol estándar secundario	0.50

<b>CROMATOPLACA 2</b> <b>Día 8</b>	<b>Rf</b>
1) Nitrato de Miconazol + luz solar + temperatura ambiente	0.52
2) Nitrato de Miconazol + temperatura de 65°C	0.50
3) Nitrato de Miconazol + luz solar + temperatura ambiente + 2 a 3 gotas de agua	0.50
4) Nitrato de Miconazol + temperatura 65 °C + 2 a 3 gotas de agua	0.55
5) Nitrato de Miconazol estándar secundario	0.53

<b>CROMATOPLACA 3</b> <b>Día 12</b>	<b>Rf</b>
1) Nitrato de Miconazol + luz solar + temperatura ambiente	0.44
2) Nitrato de Miconazol + temperatura de 65°C	0.43
3) Nitrato de Miconazol + luz solar + temperatura ambiente + 2 a 3 gotas de agua	0.50
4) Nitrato de Miconazol + temperatura 65 °C + 2 a 3 gotas de agua	0.55
5) Nitrato de Miconazol estándar secundario	0.54

<b>CROMATOPLACA 4</b> <b>Día 24</b>	<b>Rf</b>
1) Nitrato de Miconazol + luz solar + temperatura ambiente	0.56
2) Nitrato de Miconazol + temperatura de 65°C	0.56
3) Nitrato de Miconazol + luz solar + temperatura ambiente + 2 a 3 gotas de agua	0.56
4) Nitrato de Miconazol + temperatura 65 °C + 2 a 3 gotas de agua	0.57
5) Nitrato de Miconazol estándar secundario	0.53

♦ Degradación del nitrato de Miconazol en estado sólido.

Tabla 11

Día 4	Muestra	Rf		
Cromatoplaca 1	1) HCl 2N + Nitrato de Miconazol + Temperatura 65°C	0.41		
	2) NaOH 2N + Nitrato de Miconazol + Temperatura 65°C	0.57		
	3) Nitrato de Miconazol + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> al 30% + Temperatura 30°C	0.57		
	4) Nitrato de Miconazol estándar	0.50		
Día 8	Muestra	Rf		
Cromatoplaca 2	1) HCl 2N + Nitrato de Miconazol + Temperatura 65°C	0.44		
	2) NaOH 2N + Nitrato de Miconazol + Temperatura 65°C	0.63		
	3) Nitrato de Miconazol + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> al 30% + Temperatura 30°C	0.63		
	4) Nitrato de Miconazol estándar	0.55		
Día 16	Muestra	Rf		
Cromatoplaca 3	1) HCl 2N + Nitrato de Miconazol + Temperatura 65°C	0.40		
	2) NaOH 2N + Nitrato de Miconazol + Temperatura 65°C	0.56		
	3) Nitrato de Miconazol + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> al 30% + Temperatura 30°C	0.56		
	4) Nitrato de Miconazol estándar	0.47		
Día 24	Muestra	Rf	Degradación física	Degradación química
Cromatoplaca 4	1) HCl 2N + Nitrato de Miconazol + Temperatura 65°C	0.61	+	
	2) NaOH 2N + Nitrato de Miconazol + Temperatura 65°C	0.53		
	3) Nitrato de Miconazol + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> al 30% + Temperatura 30°C	0.61	+	+
	4) Nitrato de Miconazol estándar	0.53		

♦ **Tabla de compatibilidad fármaco excipiente**  
Condición 45°C

**Tabla 12**

<b>Muestra</b>	<b>4 días</b>	<b>8 días</b>	<b>12 días</b>	<b>24 días</b>
1.- Sustancia de referencia de Nitrato de Miconazol	0.50	0.54	0.47	0.53
2.- Nitrato de Miconazol + ácido benzoico	0.47	0.44	0.48	0.53
3.- Nitrato de Miconazol + alcohol estearílico	0.47	0.48	0.48	0.52
4.- Nitrato de Miconazol + Tween 80	0.48	0.53	0.47	0.52
5.- Nitrato de Miconazol + bisulfito de sodio	0.47	0.47	0.48	0.52
6.- Nitrato de Miconazol + metilparabeno	0.48	0.48	0.48	0.52
7.- Nitrato de Miconazol + Span 60	0.45	0.45	0.45	0.50
8.- Nitrato de Miconazol + propilparabeno	0.52	0.46	0.45	0.53
9.- Nitrato de Miconazol + polietilenglicol	0.55	0.55	0.41	0.53
10.- Nitrato de Miconazol + Tween 60	0.54	0.55	0.45	0.50
11.- Nitrato de Miconazol + miristato de isopropilo	0.52	0.55	0.47	0.52
12.- Nitrato de Miconazol + ácido cítrico	0.51	0.55	0.54	0.50
13.- Nitrato de Miconazol + alcohol cetílico	0.58	0.50	0.54	0.53
14.- Nitrato de Miconazol + propilenglicol	0.50	0.53	0.54	0.53

#### 4. Selección de la Formulación

Etapa en la cual se realizan combinaciones del principio activo-excipientes, con los que resulto ser compatible y de acuerdo a la forma farmacéutica que se planea desarrollar.

Del estudio de Preformulación se eligieron excipientes que fueran compatibles con el principio activo, realizándose placebos de Nitrato de Miconazol crema al 2% con la finalidad de verificar consistencia, humectabilidad, apariencia, textura y untuosidad.

Se basó en el siguiente diseño de matriz. **Tabla 13.**

##### Determinación de la consistencia de Nitrato de Miconazol crema al 2%.

% Tensoactivos	HLB			
	13	13.33	13.43	14
2		HLB <sub>13.3 (III)</sub>	HLB <sub>13.43(VII)</sub>	
3	HLB <sub>13(II)</sub>			HLB <sub>14 (VI)</sub>
4				HLB <sub>14(V)</sub>
5				HLB <sub>14(IV)</sub>
7	HLB <sub>13(I)</sub>			

Dentro de las formulaciones que cumplieran con las especificaciones se escogió la formulación (VII).

Se procedió a la adición del Nitrato de Miconazol en la formulación, basándose en la **Tabla 14.**

**Tabla 14**  
**Temperatura de adición del p.a.**

	60 °C	70 °C	80 °C
<b>HLB<sub>13,43(VII)</sub></b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>

Para comprobar la validez de la formulación propuesta, se sometió a pruebas de ciclado por periodos de 24x24 horas en un rango de temperatura de 5 °C-45 °C, por 5 días.

Determinando la apariencia de la emulsión y su consistencia.

#### **4.1 Desarrollo de la crema de Nitrato de Miconazol al 2%**

##### **Material**

Malla # 150 de acero inoxidable

2 espátulas

2 vasos de precipitado de 1000 ml

2 magnetos

2 termómetros de -10 a 110°C

Lámpara de luz ultravioleta

4 vasos de precipitado de 250 ml

4 Tubos centrifuga

##### **Equipo**

Marmita Erweka Apparatebau G.m.b.H; tipo SGW

Parrilla con agitación (Thermolyne type 1000, Stir Plate)

Agitador 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)

Refrigerador

Centrifuga (Hettich Rotofix II )

## **Instrumentos**

Balanza analítica	(Mod 2462. Sartorius)
Balanza granataria	(Mod CT10-5 OHAUS)
Potenciómetro	(Conductronic)
Espectrofotómetro	(Bauch and Lomb Spectronic 2000)

## **Reactivos**

Nitrato de Miconazol	(Helm)
Propilenglicol	(Química Lefe)
Span 60	(Canamex)
Tween 60	(Canamex)
Alcohol cetílico	(Química Cruda)
Alcohol estearílico	(Química Cruda)
Miristato de isopropilo	(Química Lefe)
Agua desmineralizada	
Acido benzoico	(Química Lefe)

### **4.2 Procedimiento de manufactura de Nitrato de Miconazol crema al 2%**

#### **♦ Surtido y pesado de materias primas**

1. Verificar la limpieza y el orden de la central de pesadas.
2. Verificar la identificación de los contenedores de las materias primas requeridas.
3. Verificar que las materias primas a usar, estén aprobadas por control de calidad.
4. Verificar la pesada de cada una de las materias primas a utilizar.
5. Identificar cada una de las materias primas pesadas.
6. Trasladar cada una de las materias primas pesadas al área de manufactura.
7. Verificar la limpieza, el orden del cubículo y del equipo a utilizar.
8. Identificar el cubículo a utilizar.

## ♦ Procedimiento de fabricación

### 1.- Fase acuosa

- ♦ En una marmita Erweka calentar el agua desmineralizada, previamente pesada a 90°C, disolver el conservador con agitación constante hasta que se disuelva perfectamente ( FASE A ).
- ♦ En un vaso de 1000 ml calentar el humectante hasta 90° C; estando a la temperatura deseada agregar ésta a la fase A.

Mantener la temperatura por 10 minutos.

### 2.- Fase oleosa

- ♦ En una marmita Erweka fundir la base 1, la base 2, el emoliente, el tensoactivo 1 y el tensoactivo 2. Calentar a 90°C.

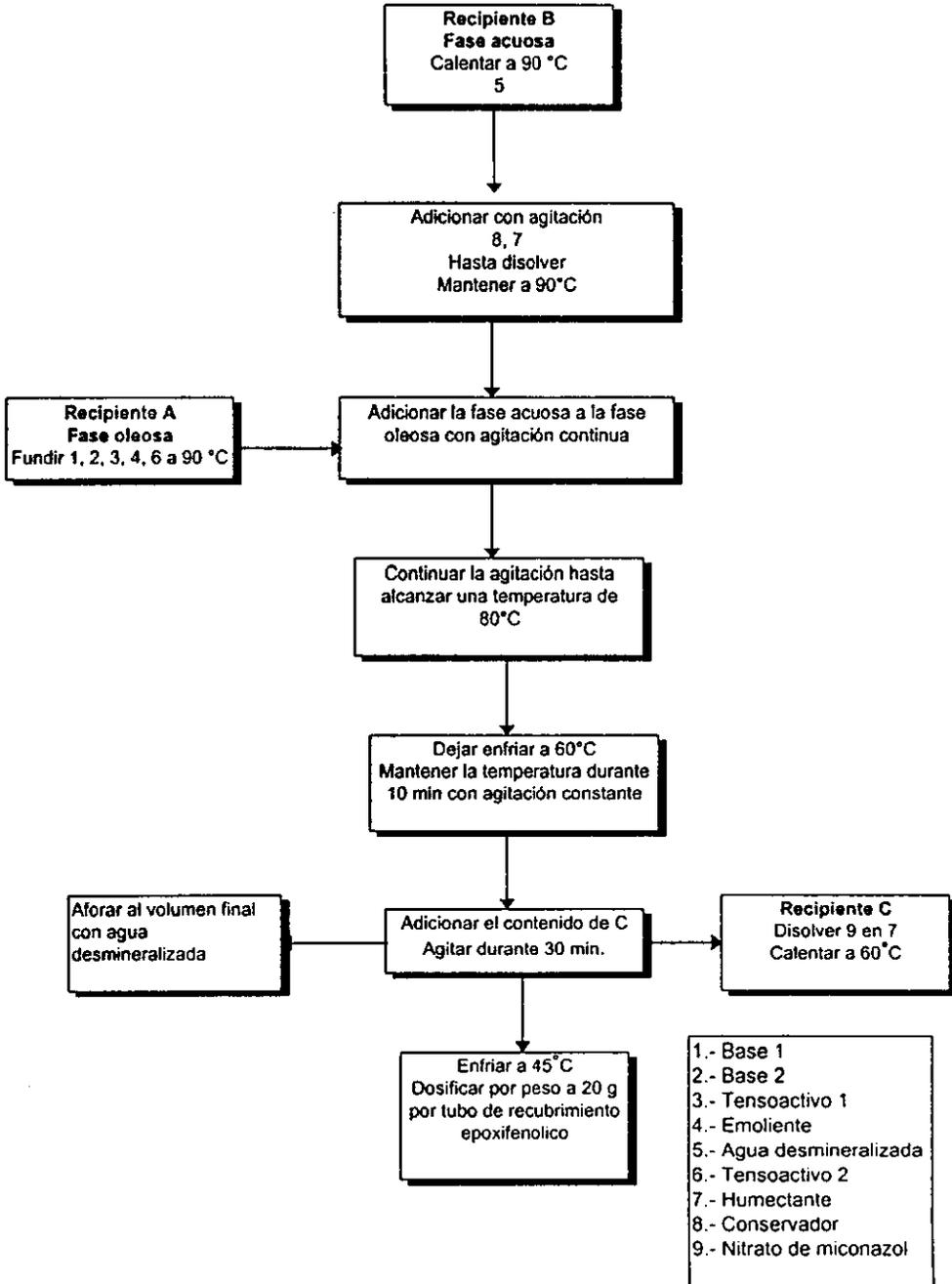
### 3.- Mezcla de fases

- ♦ Estando ambas fases a 90°C, añadir la fase acuosa a la fase oleosa lentamente y con agitación. Mantener la temperatura a 80°C por 10 minutos.  
Dejar enfriar a 60°C.

### 4.- Preparación del principio activo

- ♦ En un tanque enchaquetado dispersar el Nitrato de Miconazol, previamente tamizado por malla #150 en el humectante, con agitación adicionar ésta a la mezcla de fases, manteniendo la temperatura a 60 °C, enfriar hasta 45°C.  
Dosificar por peso a 20 g, en tubos de recubrimiento epoxifenólico.  
Cerrar los tubos con dos dobleces.

### 4.3- Flujoograma de Proceso de Manufactura de Nitrato de Miconazol Crema al 2%



#### 4.4 Especificaciones del producto terminado.

**Tabla 15**

<b>Aspecto</b>	Semisólido suave, homogéneo, libre de gránulos y partículas extrañas
<b>Identidad cromatográfica</b>	Conforme al patrón de referencia
<b>Cuenta microbiana</b>	No más de 100 UFC/g
<b>Microorganismos patógenos</b>	Ausentes
<b>Valoración del principio activo</b>	18.0 mg/g a 22.0 mg/g (90% a 110% de lo indicado en la fórmula)
<b>pH</b>	4.0 a 5.0
<b>Método de la prueba de centrifugación</b>	No hay separación de fases.

#### 4.5 Métodos de prueba

##### a) Aspecto

Extender una gota de la crema de Nitrato de Miconazol en una placa de vidrio limpia y seca, observar bajo condiciones de visibilidad.

La crema debe ser un semisólido suave, homogéneo, libre de gránulos y de partículas extrañas.

## **b) Identidad cromatográfica**

**Soporte:** gel de sílice

**Fase móvil:** cloroformo:metanol 9.7:0.3

### **Procedimiento**

Disolver una proporción de Nitrato de Miconazol en 1 ml de metanol, tomar una pequeña muestra de crema al 2% de Nitrato de Miconazol, diluirla con metanol, aplicar con la ayuda de capilares por separado en el cromatoplaca. Eluir la cromatoplaca con fase móvil de cloroformo:metanol en proporción de 9.7:0.3.

### **Resultado**

El Rf de la sustancia de referencia debe ser semejante al obtenido en la muestra de crema al 2% de Nitrato de Miconazol.

## **c) Valoración del principio activo en la crema al 2%**

Se cuantifica el Nitrato de Miconazol, utilizando el método de cromatografía de líquidos de alta resolución:

### **Reactivos**

Patrón de referencia de Nitrato de Miconazol USP

Acetonitrilo grado cromatográfico

Metanol

Acido fosfórico

Solución de hidróxido de sodio 1N

Heptano sulfonato de sodio

### **Fase Móvil**

Mezclar 75 volúmenes de acetonitrilo con 25 volúmenes de agua, agregar 0.5 ml de ácido fosfórico y 50 mg de heptano sulfonato de sodio, determinar el pH, si es necesario, ajustar el pH a  $2.1 \pm 0.05$  con la solución de hidróxido de sodio 1N. Filtrar y desgasificar.

### Del patrón de referencia

Pesar exactamente una cantidad del patrón de referencia, equivalente a alrededor de 10 mg de Nitrato de Miconazol, transferir a un matraz volumétrico de 10 ml disolver y aforar con metanol, mezclar. Transferir una alícuota de 1 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 10 ml, aforar con fase móvil y mezclar. Esta solución contiene 0.1 mg/mL de Nitrato de Miconazol.

### Preparación de la muestra

Pesar exactamente 2.5 g de la muestra en un matraz volumétrico de 50 mL, aforar con metanol, mezclar. Transferir una alícuota de 1 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 10 ml, aforar con la fase móvil y mezclar.

### Condiciones de equipo:

Tabla 16

Fase móvil	La indicada
Detector	Ultravioleta
Longitud de onda	230 nm
Precolumna	Empacada con partículas de cerámica o sílica totalmente porosa de 5 a 10 micrómetros de diámetro recubiertas químicamente con octadecilsilano.
Columna	de 25 cm (0.8196 pies) x 4.6 mm (0.1811 pulgadas) empacada con partículas de cerámica o sílica porosa de 5 a 10 micrómetros de diámetro, recubiertas químicamente con octadecilsilano.
Flujo	1.5 mL/minuto.

### Precedimiento

inyectar al cromatógrafo, por sextuplicado, volúmenes iguales (20 $\mu$ l) de la preparación del patrón de referencia, registrar los picos respuesta y calcular el coeficiente de variación, el cual no debe ser mayor del 2%.

Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (20  $\mu$ l ) de la preparación del patrón de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener sus correspondientes cromatogramas y calcular el área bajo los picos.

Calcular los mililitros de Nitrato de Miconazol, en la porción de la muestra tomada por medio de la siguiente fórmula.

### **500 C(ru/rs)**

donde:

500 es el factor de dilución de la muestra.

C = concentración en miligramos por mililitro de la preparación del patrón de referencia, (0.1 mg/ml aproximadamente).

ru = área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra.

rs = área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la preparación del patrón de referencia.

Relacionar el valor obtenido en un gramo de muestra.

Cada gramo de la muestra debe contener de 18.0 mg a 22.0 mg de Nitrato de Miconazol.

### **d) Método para la determinación de pH para la crema de Nitrato de Miconazol**

#### **Instrumentos**

Potenciómetro con sensibilidad apropiada

Electrodo de vidrio

Electrodo de calomel

#### **Reactivos**

Solución reguladora de pH 4

Solución reguladora de pH 7

Agua destilada

## **Material**

3 vasos de precipitado de 100 ml

3 vasos de precipitado de 50 ml

1 pizeta

Papel facial

## **Precauciones**

Evitar golpear los electrodos

Conectar el potenciómetro a fuentes de corriente estables

## **Procedimiento**

1. Calibrar el potenciómetro usando dos soluciones reguladoras de pH de 4 y de pH 7, de modo que el pH esperado para la solución de prueba se encuentre en el intervalo seleccionado. Si se observa desviación revisar los electrodos y si están afectados reemplazarlos.
2. Enjuagar los electrodos con agua destilada, entre cada medición de solución reguladora.
3. Pesar 1 g de crema de Nitrato de Miconazol al 2%, diluirlo en 100 ml de agua destilada. Disolver perfectamente.
4. Medir el pH de la muestra, el cual debe estar en un intervalo de 4.0-5.0.
5. Limpiar el electrodo enjuagando con agua destilada, secarlo con papel facial, sin frotar.
6. Colocar el electrodo dentro de una solución.
7. Desconectar el aparato.

## 5. Discusión de resultados

Para la obtención de una formulación de Nitrato de Miconazol crema al 2%; es necesario poseer un conocimiento completo de las propiedades fisicoquímicas, farmacológicas y antimicóticas, antes de formularlo como producto farmacéutico.

Se procedió a realizar los estudios de preformulación, por lo que se sometió el Nitrato de Miconazol a estabilidad en estado sólido.

Se observó que el Nitrato de Miconazol es estable a las siguientes condiciones: en presencia de luz y temperatura ambiente; en una temperatura de 65°C, en luz solar, y en condiciones de humedad a cualquiera de las temperaturas estudiadas.

Al realizar los estudios de degradación el Nitrato de Miconazol, en estado sólido, presenta hidrólisis ácida, hidrólisis básica, se observa oxidación en presencia de peróxido de hidrógeno al 30%. Al realizar los estudios de compatibilidad fármaco-excipientes, se observó que el Nitrato de Miconazol presentó compatibilidad con los excipientes probados.

Se eligieron los excipientes adecuados para una formulación de crema de Nitrato de Miconazol crema al 2%.

Se procedió a la fabricación de un placebo de Nitrato de Miconazol por ensayo de una matriz experimental, a diferentes HLB y a diferentes % de Tensoactivos con la finalidad de verificar consistencia, humectabilidad, color, y apariencia, el resultado fue de HLB de 13.43 y un por ciento de Tensoactivo de 3%, una concentración de base, de 4.1%; de base<sub>2</sub> de 4.1% y emoliente de 3.6%.

Después se procedió a la adición del principio activo a la mezcla de fases a 60°C, por lo que el Nitrato de Miconazol se dispersó en el humectante y se incorporó a la mezcla de fase a 60°C, se observó la apariencia del producto final, resultando la aparición de grumos, se procedió a elevar la temperatura de adición a 70°C observando que el Nitrato de Miconazol se disolvía en el humectante, pero al incorporarlo a la mezcla de fases a 70°C se formaba grumos.

Se disolvió el principio activo a 80°C, se incorporó a la mezcla de fases a 80°C pero el resultado fue similar.

Homogeneizamos el tamaño de partícula del principio activo tamizando por malla # 150.

Se procedió a la posterior adición del principio activo a 60°C, a la mezcla de fases a 60°C, el resultado fue la aparición de grumos.

Se pensó en el orden de adición de tensoactivos, ya que en la fabricación de placebos el Tensoactivo 1 por ser liposoluble se incorporaba en la fase oleosa, y el tensoactivo 2 por ser hidrosoluble a la fase acuosa, por lo que se incorporó el tensoactivo 1 y el tensoactivo 2 a la fase oleosa, se adicionó el principio activo a la mezcla de fases a 60°C, obteniendo una crema de Nitrato de Miconazol, libre de grumos y de partículas extrañas.

Obtenida la formulación se procedió a la prueba de ciclados donde se somete a prueba con el tubo de aluminio de recubrimiento epoxifenólico a 24 x 24 hrs a 45 °C y 5 °C, para observar si la emulsión es estable.

Se comprobó que la emulsión era estable a estas temperaturas, por lo que se procedió a la realización de 1 lote piloto de crema de Nitrato de Miconazol al 2%, donde se verificó que la temperatura de la mezcla de fases, es decir de la fase oleosa a la fase acuosa y la temperatura de adición del principio activo a la mezcla de fases, son puntos críticos del proceso de manufactura.

La formulación de Nitrato de Miconazol cumple con la especificación de ser un semisólido, suave, homogéneo libre de gránulos y partículas extrañas.

La crema de Nitrato de Miconazol es estable, es decir no hay separación de fases al realizar la prueba de centrifugación.

El pH cumple con la especificación de 4 a 5.

En la prueba de identidad de Nitrato de Miconazol no se observan productos de degradación, se encuentra una sola mancha con el Rf similar a la de la referencia.

## **6. CONCLUSIONES.**

- 1. El Nitrato de Miconazol cumple con lo especificado en el análisis de materia prima, por lo que puede ser considerado como óptimo para la fabricación de un producto de forma farmacéutica en crema.**
- 2. Los estudios de degradación del Nitrato de Miconazol en las diferentes condiciones presenta hidrólisis ácida, hidrólisis básica, y oxidación.**
- 3. En el estudio de preformulación (compatibilidad principio activo-excipiente); no presentó incompatibilidad con los excipientes estudiados.**
- 4. La etapa de formulación se cumplió de manera satisfactoria, dado que se desarrolló una formulación en crema de Nitrato de Miconazol al 2%; ya que cumple con la especificación de ser un semisólido suave, homogéneo, libre de partículas extrañas.**
- 5. El material de empaque seleccionado presentó compatibilidad, con la crema de Nitrato de Miconazol al 2%.**

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Arenas, Roberto, **"Micología Médica Básica"**, 1ª Ed. Edit. Interamericana, Mc Graw Hill, México, 1993, pag. 366 - 367.
2. Becher, Paul, **"Emulsiones teórica y práctica"**, Edit Blume, España, 1972, pag. 2, 220, 203.
3. Bonifaz Alejandro, **"Micología Medica Básica"**, Edit. Méndez, México, 1994, pag. 37-38.
4. Bowan W, C, MJ Rand, **"Farmacología. Bases bioquímicas y patológicas"**, Aplicaciones clínicas. 2ª edición. Edit. Interamericana, México DF, 1984, pag. 35.
5. **British Pharmacopeia 1993**, Vol 1, pag. 433 - 434.
6. Cruz Martínez Juana, **"Desarrollo de una formulación Estable de crema de Ketoconazol al 2%"**, 1996, Tesis. U.N.A.M.
7. Chapman and Hall, **"Dictionary of Drugs Chemical Data, Structures and Bibliographies"**, First Edition, Scientific data división, 1990, pag. 823.
8. **Diario Oficial**, Viernes 8 de Marzo de 1996, pag. 59-61, 65-66
9. **"El Sistema HLB: una guía que ahorra tiempo en la elección de emulsificantes"**, ICI Américas Inc. Canamex, 1980.
10. **Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos**, 6ª edición, pag. 658, 1269.
11. Goodman and Gilman, **"Las bases farmacológicas de la terapéutica"**, 7ª Ed., Edit Médico Panamericana, Argentina, 1988; pag. 1132, 1137-1139.
12. Helman José, **"Farmacotecnia Teorica y práctica"**; C. E. C. S. A. México, 1981, pag. 2114-2116.

13. Lachman, "**The theory and Practice industrial pharmacy**", Third edition, Edit Lea & Febiger; U.S.A 1986, pag. 502-550.
14. Lazo Jiménez Luz María, "**Estructura termodinámica y HLB en la estabilidad de emulsiones**", Tesis U.N.A.M., 1996.
15. Lieberman Hebert A; Rieger, M. M; Banker, G. S; "**Pharmaceutical dosage forms dispers systems**", volumen 1 Marcel Dekker Inc. New York U.S.A, 1988, pag. 49-90, 234-236.
16. Litter, M; "**Farmacología Experimental y Clínica**", 7ª Ed. Edit. El Ateneo, Argentina, 1988, pag. 1428-1432.
17. Martindale, "**The Extra Pharmacopeia**", Twenty-eight edition; The Pharmaceutical press, London, 1982, pag. 430-431.
18. Remigton, "**Farmacia**", Vol 2, 17ª edición, Ed. Médico panamericana, Argentina, 1987, pag. 445-460.
19. Roman; "**Farmacotecnia teórica y Practica**", Asociación Farmacéutica Mexicana, México 1990; pag. 241-245.
20. Tapia Patricia O, Ganem, A. R., Quintanar D. G., "**Determinación colorimétrica de tres antimicóticos tipo imidazol: Nitrato de Miconazol, Ketoconazol e Itraconazol**", Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas 1994, Vol 25, No 3 agosto-Sep., pag. 22-28.
21. **The Pharmaceutical Codex**, Eleventh edition, London The pharmaceutical, pag. 569-571.
22. **The merck index**. An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals, 11a edition Ed. al., Merck and Co., U.S.A., 1996, pag. 1055-1556.

23. Torres Rodríguez, "**Micosis que afectan piel y mucosas**", Ed Doyma, España, 1987, pag. 153-160.
24. Van RN B.M, "**Referencias farmaceuticas**", Edit. El Manual Moderno, México, 1988, pag. 1125-1127.
25. Wilkinson J. B., "**Harry Cosmeticology**", First American edition. Ed.al., Chemical Publishing, U.S.A., 1982, pag. 729-755.
26. Zapater Ricardo C., "**Micología Medica Diagnostico y tratamiento**", Edit. El Ateneo, Buenos Aires, 1981, pag. 231.