

00524
181A



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIO DE PREFORMULACION Y FORMULACION DE UN
GEL TOPICO CONTIENIENDO EL ANTIBIOTICO FOSFATO
DE CLINDAMICINA.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A :
SERNA MARTINEZ JOSE RAUL



MEXICO, D. F.



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

2003



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

B

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE
VOCAL
SECRETARIO
1er SUPLENTE
2do SUPLENTE

JOSE BENJAMÍN ROBLES GARCÍA
HONORIA FUENTES SIXTOS
MARIA ESTHER HERNÁNDEZ JIMÉNEZ
ERNESTINA HERNÁNDEZ GARCÍA
EDUARDO JIMÉNEZ LEYVA

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

GRUPO INDUSTRIAL FARMEX S. A. de C. V. PUENTE DE XOCO No. 35,
COLONIA GENERAL ANAYA, COYOACÁN.

ASESOR DEL TEMA:


QFB. MARÍA ESTHER HERNÁNDEZ JIMÉNEZ

SUSTENTANTE:


JOSÉ RAÚL SERNA MARTÍNEZ

AGRADECIMIENTOS

**Gracias a Dios por darme la vida,
Por iluminar mi camino
Y por regalarme a unos padres maravillosos.**

**A Grupo Industrial Farnex
y a todos los que ahí laboran por brindarme
la oportunidad de realizar este trabajo, en especial a la
QFB. María Esther Hernández Jiménez,
por su paciencia y enseñanza a lo largo de este.**

DEDICATORIA

A mis padres:

Raúl y Josefina, gracias por su apoyo y comprensión a lo largo de estos años, y por brindarme la oportunidad de iniciar y terminar una gran etapa de mi carrera profesional.

A mis hermanos:

Martín, Olivia, Diana Arely y Adriana, gracias por apoyarme en todos los aspectos, siempre que lo necesité.

A todos los que estuvieron presentes durante mis estudios: profesores, amigos, principalmente a: Heriberto, Lorena, Raquel y Ferjanith mis grandes amigos

A Ferjanith:

Sin ti y tu amistad nunca hubiera sido lo mismo, gracias por enseñarme a disfrutar de la vida.

ÍNDICE**CAPITULO I**

Introducción	1
Fundamentos del tema:	
Generalidades	1

CAPITULO II

Información Farmacológica	6
Indicaciones Terapéuticas	6
Farmacocinética y Farmacodinamia en humanos	7
Contraindicaciones	9
Precauciones generales	9
Precauciones o restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia	9
Reacciones secundarias y adversas	9
Interacciones de medicamentos y de otros generos	10
Alteraciones de pruebas de laboratorio	11
Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis	12
Dosis y vías de administración	13
Sobre dosificación	14

CAPITULO III

Definición de Acné	11
Composición y secreción	12
Influencia de las hormonas	12
Causas del acné	14
Clasificación del acné	18
Tratamientos	19
Medidas generales	19

CAPITULO IV	
Desarrollo Farmacéutico	22
Metodología de investigación	24
Pruebas fundamentales	27
Pruebas funcionales	27
Formulación	30
Optimización	31
Estabilidad	31
Escalamiento	36
Validación	36
CAPITULO V	
Planteamiento del problema	40
Objetivos	41
Hipótesis	41
CAPITULO VI	
Análisis de materia prima	46
CAPITULO VII	
Estabilidades del principio activo	48
Compatibilidad del principio activo con excipientes	50
CAPITULO VIII	
Formulación	53
Estabilidad fisicoquímica	54
Características a determinar en un gel	54
Estabilidad acelerada	55
CAPITULO IX	
Resultados	56

CAPITULO X

Propuesta de formulaciones

61

Formulación tentativa

62

Pruebas de estabilidad

63

CAPITULO XI

Análisis de resultados

67

CAPITULO XII

Conclusiones

70

Bibliografía

71

1 INTRODUCCIÓN.

1.1 GENERALIDADES.

El presente trabajo se basa en el estudio de preformulación y formulación de un gel de uso tópico de Fosfato de Clindamicina, el cual es utilizado en el tratamiento del acné.

La Clindamicina pertenece, junto a la Lincomicina, al grupo de las lincosaminas. Es un derivado sintético de la Lincomicina, que se obtuvo en 1966. Por su mayor actividad, mejor absorción por vía gastrointestinal y espectro más amplio, sustituyó a la anterior en la práctica clínica. Inicialmente se introdujo como antestafilococo. Posteriormente se vió que era un potente antianaerobio. A pesar de que el riesgo de colitis por *Clostridium difficile* ha limitado su uso, es un antibiótico útil en el tratamiento de infecciones severas por gérmenes anaerobios.

Es comercializado como clorhidrato para administración oral y como la sal de fosfato para administración parenteral y tópica.

El Fosfato de Clindamicina se une a la subunidad ribosomal 50s de la bacteria, lo que inhibe la síntesis de proteínas; como la lincomicina, la actividad antibacteriana es resultado de la inhibición de la síntesis de proteínas. El Fosfato de Clindamicina es tanto bacteriostático como bactericida, dependiendo de su concentración en el sitio de acción y a la susceptibilidad específica del microorganismo que se trate.

El Proyecto se desarrolla de acuerdo con un Programa cronológico de actividades. Las etapas generales son las siguientes:

1.2 PREFORMULACIÓN.

- a) Revisión bibliográfica del principio activo como materia prima y producto terminado.
- b) Análisis de materia(s) prima(s), de acuerdo con la Farmacopea Mexicana, USP y Farmacopea Europea

- c) Desarrollo del método de Cromatografía en Capa Fina.
- d) Estudio de Estabilidad del principio activo.

1.3 FORMULACIÓN

- a) Compatibilidad con los posibles excipientes.
- b) Desarrollo de formulaciones.
- c) Optimización de la formulación.
- d) Elaboración de lotes piloto.
- e) Resultados de pruebas de estabilidad.

1.4 DOCUMENTACIÓN.

- a) Elaboración del procedimiento de fabricación

1.5 GEL

1.5.1 Definición (USP): ²

Los geles (a veces llamados jaleas) son sistemas semisólidos que consisten de suspensiones compuestas por partículas inorgánicas pequeñas o moléculas orgánicas grandes interpenetradas por un líquido. Cuando la masa del gel consiste en una red de partículas pequeñas separadas el gel se clasifica como un sistema bifásico (p. ej. gel de Hidróxido de Aluminio). En un sistema bifásico, si el tamaño de las partículas de la fase dispersa es relativamente grande, la masa del gel a veces se designa con el nombre de magma (p. ej. magma de bentonita). Tanto los geles como los magmas pueden ser tixotrópicos porque forman semisólidos en reposo y se tornan líquidos después de agitar la preparación. Estas preparaciones deben agitarse antes de usar para garantizar su homogeneidad y esta instrucción debe ser rotulada a ese efecto.

Los geles monofásicos consisten en macromoléculas orgánicas distribuidas de modo uniforme a través de un líquido de manera que no existan límites

aparentes entre las macromoléculas y el líquido. Los geles monofásicos pueden obtenerse de macromoléculas sintéticas (p. ej. Carbomero) o de gomas naturales (p. ej. Tragacanto). Estas últimas preparaciones también se denominan mucílagos. Si bien los geles generalmente son acuosos, pueden utilizarse aceites o alcoholes como fase continua. Por ejemplo, el aceite mineral puede combinarse con una resina polietilénica para formar una base de pomada oleaginosas.

Los geles monofásicos se utilizan con más frecuencia en farmacia y en cosméticos por varias propiedades importantes, como su estado semisólido, su alto grado de claridad, facilidad de aplicación y remoción y su uso. Los geles a menudo proveen una liberación más rápida de la droga, independientemente de su hidrosolubilidad en comparación de las cremas y pomadas.

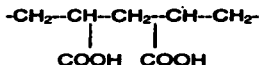
Para minimizar la pérdida de agua de los geles monofásicos se agregan humectantes, como el propilenglicol, la glicerina o el sorbitol.

Los geles pueden emplearse para la administración de drogas en forma tópica o en el interior de cavidades corporales.

Por ser solubles en agua son lavables, es decir que se eliminan con facilidad. Bien tolerados, casi siempre son transparentes y a veces translúcidos. Requieren en general el agregado de conservadores, sobre todo antifúngicos. No penetran por lo que sólo se usan para una acción de superficie.

Los materiales sintéticos son más uniformes que los naturales y reproducen, casi siempre en similares condiciones, igual consistencia, además de ser más presentables.

El *Carbopol®* es un agente de síntesis, un polímero carboxivinílico, de alto peso molecular, con la siguiente estructura:



Se dispersa fácilmente en agua por agitación, formando una dispersión de baja viscosidad con un rango de pH de 2 a 3. Al neutralizarse se gelifica. El ajuste de pH puede hacerse con hidróxidos de sodio o potasio, carbonato de sodio, amoníaco, bórax o una amina. La viscosidad aumenta con el pH hasta un máximo,

luego del cual baja. Con hidróxido de sodio se logra el pH de 5.6 que se mantiene hasta pH 10. Luego baja.

Se ha señalado para este polímero una degradación por oxidación con el tiempo, un proceso quizás debido a trazas de metales. Se le evita con EDTA, compuestos polihidroxilados, antioxidantes no electrólitos.

1.5.2 Caracteres fisicoquímicos de la epidermis:

Composición química:

La piel esta compuesta de manera global de un 70% de agua, 27% de proteínas, 2% de lípidos y 0.5% de minerales. El papel del agua es de suma importancia. Confiere a la piel flexibilidad, suavidad, minimiza la descamación y le da turgencia. En tanto que las capas de células vivas la contienen en un 70%, las muertas (estrato córneo y lúcido) la poseen en un 10-20%. Por debajo de 10% la deshidratación de la queratina es tal que la piel aparenta estar "seca". El agua y su dinámica tienen importante acción en la penetración de los fármacos en la piel; de ahí que tanto su retención, así como su reposición en los casos de deficiencia, sean aspectos esenciales en la dermofarmacia, que se tendrán en cuenta en toda formulación.

Otro componente de suma importancia es la queratina. El estrato córneo se halla formado por un 65% de un material proteico, rico en azufre, insoluble en el agua y en los ácidos o hidróxidos diluidos.

La capa lipídica esta compuesta por triglicéridos propios de la piel y además ácidos grasos libres, escualeno y sus productos de oxidación, fosfolípidos y esteroides entre los que destaca el colesterol, este último se encuentra mitad libre y mitad esterificado. Cabe señalar que si los lípidos cutáneos permanecen cierto tiempo en la superficie, experimentan hidrólisis por las lipasas microbianas, que actúan sobre los triglicéridos, degradándolos a una gama de ácidos grasos libres superiores, que en cambio, en una piel limpia son escasos.

pH cutáneo:

El pH cutáneo es otro factor de interés farmacocinético. Las determinaciones experimentales indican la presencia de material ácido, al que se

suma una capacidad amortiguadora. Las secreciones acumuladas sobre la superficie de la piel le confieren un pH entre 4.5 y 5.5, variables según los individuos y la zona epidérmica. El origen de esta acidez es diverso. En primer termino esta el CO₂ que se difunde hacia la superficie, al cual se le suman los ácidos grasos de bajo peso molecular contenidos en el sudor y los liberadas por las lipasas bacterianas.. El pH ácido de las capas superficiales asegura, en especial, que la queratina se halle en su punto isoelectrico y por tanto en su mínima solubilidad y reactividad; un ligero incremento la hará mas reactiva, además aumentará su grado de solvatación, haciéndola húmeda y disminuyendo sus defensas.

•Transferencia percutánea de fármacos:

La mayoría de las dermatosis tienen su asiento o su expresión en las capas vivas, basal y dermis; por lo tanto, se debe examinar todo lo concerniente a la función barrera que ejerce la epidermis ante los fármacos depositados sobre ella.

Fuera del caso de la piel dañada o fisurada, en que la absorción de las sustancias se hace por vía anómala, los caminos de transferencia percutánea para las pieles más o menos normales, quedan reducidos a: el aparato pilosebáceo, los ductos sudoríparos y el estrato córneo.

Al aplicar una forma posológica sobre la piel, hay inicialmente un lapso de inducción (periodo "lag") en el que el fármaco comienza su difusión. Durante ese periodo "lag" el aparato pilosebáceo ofrece un atajo para la entrada inicial de algunas moléculas que llegan, por tal vía, a la dermis. Pero una vez que termina tal periodo de inducción y se establece un flujo uniforme, proporcional a la concentración del fármaco, el estrato córneo se transforma en la ruta principal y la otra que da relegada a un papel muy accesorio.

•Gel para aplicar sobre la piel:

Son hidrocoloides, constituidos por una macromolécula hidrófila, capaz de formar con agua una matriz de estructura coherente, dotada de cierta rigidez. Poseen baja tensión de fluencia, y se extienden fácil por inunción. Casi siempre son translúcidos. En ocasiones llevan en suspensión fármacos o coadyuvantes insolubles, siendo denominados geles.

2 INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

2.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS. ³

La Clindamicina ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de las siguientes infecciones cuando son causadas por bacterias anaerobias susceptibles; cepas susceptibles de bacterias aerobias grampositivas como los estreptococos, estafilococos, neumococos; y cepas susceptibles de *Chamydia trachomatis*.

- Infecciones de las vías respiratorias superiores, incluyendo amigdalitis, faringitis, sinusitis, otitis media y fiebre escarlatina.
- Infecciones de las vías respiratorias inferiores, incluyendo bronquitis, neumonía, empiema y absceso pulmonar.
- Infecciones de la piel y tejidos blandos, incluyendo acné, furúnculos, celulitis, impétigo, abscesos e infecciones de heridas. Para infecciones específicas de la piel y tejido blando, como erisipelas y paroniquia (*panaritium*), parecería lógica que estas condiciones respondieran muy bien a la terapia con Clindamicina.
- Infecciones del hueso y articulaciones, incluyendo osteomielitis y artritis séptica.
- Infecciones ginecológicas, incluyendo endometritis, celulitis, infecciones vaginales y absceso tubo ovárico, salpingitis y enfermedad inflamatoria pélvica cuando se administra junto con un antibiótico de un espectro apropiado para aerobios gramnegativos.
- Infecciones intraabdominales, incluyendo peritonitis y absceso abdominal cuando se administra junto con un antibiótico de espectro apropiado para aerobios gramnegativos.
- Septicemia y endocarditis. La efectividad de la Clindamicina en el tratamiento de casos seleccionados de endocarditis ha sido documentada cuando se determina que la Clindamicina es bactericida para el organismo

infeccioso mediante un análisis *in vitro* de las adecuadas concentraciones séricas alcanzables.

- Infecciones dentales como absceso periodontal y periodontitis.
- Encefalitis toxoplásmica en pacientes con SIDA. En pacientes que son intolerantes al tratamiento convencional, la Clindamicina en combinación con la pirimetamina ha demostrado ser eficaz.
- Neumonía por *Pneumocystis carinii* en pacientes con SIDA. En pacientes que son intolerantes a, o que no responden adecuadamente al tratamiento convencional, la Clindamicina puede utilizarse en combinación con la primaquina.

El Fosfato de Clindamicina, cuando se utiliza concurrentemente con un antibiótico aminoglucósido como la gentamicina o la tobramicina, ha demostrado ser efectivo para la prevención de peritonitis o del absceso intraabdominal después de la perforación del intestino y la contaminación bacteriana secundaria a traumatismo.

Los datos limitados de estudios no controlados que usan una diversidad de dosis sugieren que la Clindamicina, ya sea oral o parenteralmente usada en una dosis de 20 mg/kg/día durante un mínimo de cinco días, es una terapia alternativa útil cuando se utiliza sola o en combinación con la quinina o la amodiaquina, para el tratamiento de infecciones por *Plasmodium falciparum* resistente a múltiples fármacos.

La susceptibilidad *in vitro* a la Clindamicina ha sido demostrada para los siguientes organismos: *B. melaninogenicus*, *B. disiens*, *B. bivius*, *Peptostreptococcus spp*, *G. vaginalis*, *M. mulieris*, *M. curtisii* y *Micoplasma hominis*.

2.2 FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS. ³

La Clindamicina inhibe la síntesis de proteínas de la célula bacteriana, enlazándose a la subunidad 50S de los ribosomas.

La Clindamicina altera la superficie celular de la bacteria, disminuyendo la producción de toxinas y enzimas bacterianas.

La Clindamicina se absorbe casi completamente después de una administración oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas de 2-3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ una hora después de una dosis de 150 mg. La presencia de alimento no reduce la absorción significativamente. La vida media de este antibiótico es aproximadamente 2.7 horas.

El Fosfato de Clindamicina después de una inyección intramuscular alcanza concentraciones plasmáticas hasta las tres horas en los adultos en una hora en los niños; se alcanzan valores de 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ después de una dosis de 300 mg y 9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ después de una dosis de 600 mg en adultos.

Mientras que la Clindamicina es ampliamente distribuida en muchos fluidos y tejidos, incluyendo hueso, no se distribuye en el líquido cefalorraquídeo aún cuando las meninges están inflamadas. Este medicamento cruza la barrera placentaria.

El antibiótico se une en el 90% a las proteínas séricas. Se acumula en los leucocitos polimorfonucleares y en los macrófagos alveolares; la importancia clínica de este fenómeno es desconocida.

Solamente el 10% de la Clindamicina administrada, es excretada sin alteración alguna en la orina y pequeñas cantidades en las heces. Sin embargo, la actividad antimicrobiana persiste en las heces por 5 o más días después de una administración parenteral. La mayoría del medicamento es inactivado por metabolismo a la forma N-demetilclindamicina y Sulfóxido de Clindaicina, que son excretadas en orina y en la bilis. La Clindamicina se puede acumular en pacientes con daño hepático severo.

La forma farmacéutica de gel con Fosfato de Clindamicina es un antibiótico de aplicación tópica que tiene acción contra gérmenes aerobios grampositivos (estafilococos y estreptococos). Es eficaz, además, contra bacterias anaerobias susceptibles. La actividad de la Clindamicina ha sido demostrada en los comedones de los pacientes con acné. La Clindamicina inhibe *in vitro* a *Propionibacterium acnes*.

2.3 CONTRAINDICACIONES. ³

La Clindamicina tópica está contraindicada en individuos con historia de hipersensibilidad a Clindamicina o Lincomicina.

2.4 PRECAUCIONES GENERALES. ³

La Clindamicina oral o parenteral, así como muchos otros antibióticos ha sido asociada con diarrea severa y colitis pseudomembranosa. La colitis y la diarrea han sido reportadas como poco frecuentes con la de Clindamicina tópica. Sin embargo, el médico deberá estar alerta al posible desarrollo de diarrea o colitis asociadas a los antibióticos.

Si ocurriera diarrea significativa o prolongada, la droga deberá ser descontinuada y deberán proporcionarse procedimientos de diagnóstico apropiados y si fuera necesario tratamientos.

2.5 PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA. ³

No se ha establecido su seguridad de uso durante el embarazo.

No se sabe si la Clindamicina es excretada a través de la leche materna después de uso tópico.

2.6 REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS. ³

La reacción observada mas comúnmente con su uso es la sequedad de la piel. En resumen, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas con el uso de Clindamicina tópica:

- Dolor abdominal.
- Irritación de la piel.
- Disturbios gastrointestinales.
- Dermatitis por contacto.

- Dolor en el ojo.
- Foliculitis por gramnegativos.
- Engrosamiento de la piel.

2.7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO. ³

Se ha demostrado antagonismo entre la Clindamicina y la Eritromicina
Hasta la fecha no se ha demostrado resistencia cruzada con otros antibióticos de uso clínico.

La Clindamicina ha demostrado tener propiedades de bloqueador neuromuscular que puedan aumentar la acción de otros agentes bloqueadores neuromusculares. Por lo tanto, es recomendable usar Clindamicina con precaución en pacientes que estén recibiendo estos agentes.

2.8 ALTERACIONES DE PRUEBAS DE LABORATORIO. ³

No se han reportado con el uso de este antibiótico.

2.9 PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD. ³

No existen evidencias de alteraciones en la fertilidad o sobre el feto.
Tampoco existen evidencias de efectos carcinogénicos o mutagénicos.

2.10 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN. ³

Aplicar una capa delgada de gel en el área de piel afectada 2 veces al día.

2.11 SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL; MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTÍDOTOS). ³

No existen reportes de intoxicación aguda por sobredosis de gel de uso tópico.

3 ACNÉ

3.1 DEFINICIÓN DE ACNÉ. ^{21, 22, 23}

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

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

Esta Enfermedad afecta por igual a ambos sexos.

3.2 ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DE LAS GLÁNDULAS SEBÁCEAS. ^{21, 22, 23}

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

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

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

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

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

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

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

3.3 COMPOSICIÓN Y SECRECIÓN. ^{21, 22, 23}

El sebo es una mezcla compleja de lípidos, y su naturaleza química completa aún no ha sido completamente caracterizada. Ácidos grasos libres, triglicéridos, diglicéridos, monoglicéridos, ésteres de ceras, ester de estero, esterole, escualeno y parafinas han sido identificados.

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

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

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

3.4 INFLUENCIA DE LAS HORMONAS EN LA FUNCIÓN DE LAS GLÁNDULAS SEBÁCEAS. ^{21, 22, 23}

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

El primer estímulo hormonal directo para el desarrollo glandular son los andrógenos; aunque las glándulas sebáceas son muy pequeñas al término del

periodo prepupal, ellas pueden crecer desde el momento del nacimiento probablemente como resultado de la estimulación androgénica en el útero. Relativamente pequeñas cantidades de andrógenos pueden causar el engrandecimiento de las glándulas sebáceas con un aumento en la producción de sebo.

Los estrógenos tienen un profundo efecto sobre la función de las glándulas sebáceas, éste efecto es antagonista de los andrógenos. En ambos sexos, la administración de estrógenos reduce el tamaño de las glándulas sebáceas y la producción de sebo.

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

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

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

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

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

3.5 CAUSAS DEL ACNÉ.^{21, 22, 23}

El acné es una enfermedad multifactorial, pero la causa básica del acné no es bien conocida. La teoría mas aceptada es aquella que contempla que el acné es una afección del folículo polisebáceo, el cual en un estado evolutivo particular

llamado microcomedón, se encuentra en todas las personas en algunos momentos de la vida con predominio durante la adolescencia. Frecuentemente, el micromedón evoluciona a un estado patológico convirtiéndose en comedón cerrado y abierto complicándose con un cuadro inflamatorio supurado. En el acné se diferencian dos estados: a) No inflamatorio comedónico e b) Inflamatorio pápulo-pustuloso con abscesos. Los procesos patológicos pueden ser:

•Genéticos.

No son bien conocidos y probablemente se expresen como una respuesta mayor a los andrógenos afectando diversas causas externas.

•Emocionales.

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

•Alteración de la queratinización.

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

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

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

•Aumento de la actividad glandular sebácea:

Los pacientes con acné producen una mayor cantidad de sebo que las personas normales, y al aumentar el grado de acné, aumenta la producción de sebo. El acné no es una enfermedad relacionada únicamente con la actividad de

las glándulas sebáceas, por lo que la producción de sebo en pacientes con acné es variable. Sin embargo, el sebo tiene un papel importante en la patogenia del acné, ya que es comedogénico causando inflamación.

Los andrógenos producen un aumento en el tamaño y la secreción sebácea; la testosterona es convertida en la piel por medio de la enzima 5-alfa reductasa en dihidrotestosterona. Los estrógenos disminuyen el metabolismo de la glándula sebácea. Los pacientes con acné presentan una sensibilidad especial a la acción de los andrógenos, debido a que existe una mayor capacidad de convertir a la testosterona en dihidrotestosterona así como otros metabolitos 5-alfa reducidos, esto se traduce en hiperplasia e hipertrofia de la glándula sebácea con aumento en la producción de sebo.

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

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

•Acción de microorganismos:

En el orificio del folículo pilosebáceo existen microorganismos saprofitos con actividad lipolítica, siendo *Propionibacterium acnes* el más importante, se han encontrado dos de este tipo: *P. acnes* y *P. granulosum*. También se ha encontrado al *Staphylococcus epidermidis* y a *Pityrosporum ovale*. Este último se encuentra en muchos folículos sebáceos. También se encuentran microorganismos coagulasa negativos localizados generalmente en la parte superficial del folículo.

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

el *P. granulosum* tiene una actividad lipolítica mayor que el *P. acnes*, éste último es mucho más abundante por lo que su contribución al proceso inflamatorio es mayor.

El *P. acnes* actúa de diferentes formas, agrupándose según el mecanismo fisiopatológico:

- a) Enzimaticoquímico: Por medio de la enzima lipasa, el microorganismo desdobra los triglicéridos del sebo en ácidos grasos libres (que producen hiperqueratosis, formando el comedón cerrado y después el comedón abierto), y en glicerol.
- b) Enzimaticotóxico: El *P. acnes* utilizando una gran variedad de sustancias químicas produce compuestos tóxicos, con lo que se altera la pared folicular.
- c) Enzimático: El microorganismo tiene una gran variedad de enzimas: lipasas, proteasas, lecitinasas, neuramidasa, hialuronidasa, las cuales actúan sobre el epitelio alterándolo.

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

•Alteraciones inmunológicas:

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

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

- a) La inmunidad celular se encuentra disminuida.
- b) Existe activación del complemento, el cual tiene un importante papel en la fase primaria de la inflamación.

•Alteraciones hormonales:

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

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

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

3.6 CLASIFICACIÓN DEL ACNÉ.^{21, 22, 23}

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

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

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

- a) **Acné vulgaris:** La enfermedad de la adolescencia que sobrepasa a todas las otras en importancia y prevalencia.
- b) **Acné venenata:** Provocado por agentes externos.
- c) **Acné físico:** Debido a la luz UV y radiación ionizante (rayos X, etc.)

Las erupciones acneiformes son invariablemente provocadas por fármacos en donde destacan: Bromo, yodo, isoniacida, fenobarbital, difenilhidantoína, corticoesteroides, vitamina B12, halógenos, carbonato de litio, andrógenos, gestágenos, quinina, tiouracilo, tiourea, trimetadiona y se distinguen del acné vulgaris por lo siguiente: Aparición repentina en un lugar fijo con pápulas o pústulas; aparición no restringida al periodo adolescente, siendo común en la vida adulta; extensión mas allá de las áreas comunes de acné; otros signos de reacciones adversas al fármaco (fiebre, etc.).

Una mezcla de acné verdadero y erupciones acneiformes es frecuente.

3.7 TRATAMIENTOS. ^{21, 22, 23}

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

Principios de la terapia del acné:

- a) Corregir queratinización
- b) Disminuir la actividad de la glándula sebácea
- c) Erradicación del microorganismo *Propionibacterium acnes*
- d) Producción de efecto antiinflamatorio

3.8 MEDIDAS GENERALES. ^{21, 22, 23}

•Terapia local:

- a) **Limpieza:** Utilizando jabones o agentes antibacterianos tópicos se remueve el sebo y bacterias de la superficie, por lo que se considera como un auxiliar en la terapia del acné.
- b) **Tratamiento tópico:** A través de los años se han utilizado una gran variedad de lociones, cremas, ungüentos, etc. en el tratamiento del acné, siendo comúnmente utilizados: Azufre, resorcinol y ácido salicílico.

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

- **Fármacos queratolíticos:** disminuyen el grosor de la capa córnea; en el acné alternan la hiperqueratosis adhesiva actuando por lo tanto como comedolíticos. Se utilizan el resorcinol, azufre y ácido salicílico. La Vitamina A es también utilizada, pero es un agente muy irritante por lo que llega a producir eritema, descamación intensa, incrementa la susceptibilidad a la luz solar.
- **Antibióticos tópicos:** Su acción es basada en disminuir la población de *Propionibacterium acnes* y con ello la producción de ácidos grasos libres. Se emplean generalmente en las lesiones inflamatorias. Los más utilizados son la Clindamicina y la Eritromicina teniendo como alternativas a las tetraciclinas.

•Terapia física:

- a) **Cirugía:** Se usa para el tratamiento de comedones, pústulas y cistis, se utiliza para ello un extractor de comedones
- b) **Tratamiento con luz UV:** Puede producir eritema y descamación.
- c) **Tratamiento con rayos X:** Reducen el tamaño de las glándulas sebáceas, por lo que son efectivos en el tratamiento contra el acné. La reducción no es permanente regenerándose el tamaño de las glándulas en 3 a 4 meses. Se ha demostrado que producen carcinoma de tiroides.
- d) **Crioterapia:** Producen eritema y descamación similar al que se produce con la luz UV.
- e) **Aplicación de corticosteroides:** Se aplica una inyección intralesional de corticosteroides antiinflamatorios. Se utiliza en casos de acné severo, aplicándose con una frecuencia de dos a tres semanas.

Terapia sistémica:

Se utilizan generalmente dos modalidades: antibióticos y hormonas estrogénicas.

- a) **Antibióticos y agentes antibacterianos:** El uso de agentes antibacterianos de amplio espectro es frecuente. La administración oral de tetraciclina no modifica la producción de sebo, pero reduce la cantidad de ácidos grasos libres; esto se debe a la reducción del número de *P. acnes* presente (que presenta actividad lipolítica). Con la Eritromicina y Clindamicina se presenta el mismo efecto.
- b) **Sulfonas:** La Diaminodifenilsulfona se utiliza en casos de acné severo, particularmente cuando se presentan lesiones hemorrágicas.
- c) **Estrógenos:** Cualquier estrógeno en la concentración adecuada disminuye la producción de sebo. El tratamiento para mujeres puede ser de dos formas:
 - **Periodos de tratamiento de dos semanas:** El estrógeno comienza a darse después de la ovulación, generalmente en el día 14 del ciclo menstrual; el tratamiento continúa por dos semanas.
 - **Periodos de tratamiento de tres semanas:** Si el estrógeno es dado en la fase preovulatoria del ciclo, pueden darse progestinas por un corto tiempo. Esto puede acompañarse del uso de anticonceptivos orales que contengan progestinas. El tratamiento comienza en el día 5 del ciclo menstrual y continúa por 20 ó 21 días dependiendo del fármaco utilizado.
- d) **Corticosteroides:** Por su actividad antiinflamatoria, los corticosteroides sistémicos son útiles en el tratamiento del acné. Se utilizan generalmente en pacientes con acné severo, administrado por tiempo limitado ya que su uso prolongado produce acné esteroideal.
- e) **Dieta:** Se deben eliminar de la dieta: chocolate, dulces, leche y alimentos con exceso de grasa. La sal yodatada puede producir acné debido al yoduro.

4 DESARROLLO FARMACÉUTICO. 9, 11, 12

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

En el desarrollo de cualquier medicamento se necesita de estudios que involucren el diseño de una forma farmacéutica definida, donde se requiere del conocimiento técnico, la experiencia acumulada, y herramientas como estadística y administración que apoyen cada decisión tomada; además de la colaboración organizada entre profesionales y de una secuencia lógica de trabajo; por consiguiente, se requiere hacer todo lo necesario para diseñar y perfeccionar un producto farmacéutico que brinde una utilidad farmacológica.

Ahora bien, para que el desarrollo de un medicamento tenga una excelente calidad, se deben de controlar todos los factores que contribuyen de forma directa o indirecta a su eficacia, seguridad, aceptación y estabilidad; es decir la calidad un medicamento está relacionada e influenciada por su propio diseño.

En la obtención de un medicamento óptimo se necesita de un trabajo de desarrollo farmacéutico que consiga básicamente los atributos de calidad funcionales, como sigue a continuación:

Tabla I. Características y requisitos de desarrollo.

CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD FUNCIONAL	REQUISITO DE DESARROLLO
Eficacia terapéutica y seguridad	Desarrollo de un sistema de administración y liberación: homogéneo, confiable, predecible y conveniente, específico para cada fármaco y su objetivo terapéutico
Estabilidad.	Desarrollo de un sistema químico-físico-biológico con una vida útil que dure el máximo tiempo posible.

Aceptación (elegancia y conveniencia).	Desarrollo de un sistema de administración conveniente, sencillo y acorde con el padecimiento, edad y gustos del paciente.
Calidad	Desarrollo de un sistema que permita asegurar las características mencionadas en todas y cada una de las presentaciones individuales del producto.
Economía.	Desarrollo de un producto a partir de materiales económicos y una tecnología: simple, reproducible, que de rendimientos máximos y emplee la capacidad existente.

Por otra parte, el desarrollo farmacéutico se vuelve cada vez más complejo ya que no sólo se conocen las propiedades esperadas que deben construirse en el producto, el proceso y metodología de evaluación sino también se tiene que reconocer el carácter científico que está adquiriendo la farmacia y el avance tecnológico que se está obteniendo en todas las ramas que soportan y rodean a dicha disciplina.

En resumen, las etapas en el desarrollo de una formulación son:

- ↪ Revisión bibliográfica.
- ↪ Preformulación.
- ↪ Formulación.
- ↪ Optimización.
- ↪ Estabilidad.
- ↪ Escalamiento.
- ↪ Validación.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

4.1 METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN ¹⁸

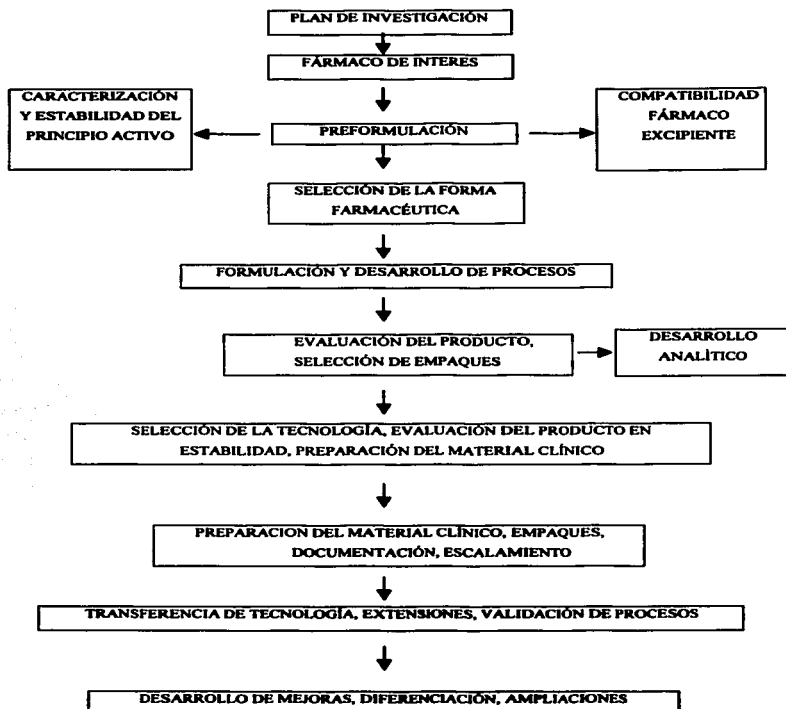


Figura 1. Etapas en el desarrollo de una formulación.

4.2 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA. ^{12, 13}

La revisión bibliográfica consiste en la recopilación de datos que son necesarios para el desarrollo de la formulación, es decir todo lo referente al principio activo, al posible producto y proceso, métodos de evaluación, propiedades farmacológicas y mercado a conseguir. En esta recopilación se incluyen las fuentes oficiales: Code of Federal Register (CFR), Farmacopeas, Ley General de Salud, Federal Register, Diario Oficial de la Federación, guías de FDA, Approved Drug Products; y fuentes no oficiales como: revistas, patentes, información técnica, libros generales de tecnología, así como sistemas de información en red: Scientific and Technological Network (STN de Chemical Abstracts Service), Dialog, etc.

4.3 PREFORMULACIÓN. ^{7, 8, 13}

La preformulación comprende el estudio de todas las características del fármaco a través de la caracterización de sus propiedades física y química que van a permitir desarrollar una formulación adecuada, que sea estable física y químicamente, segura y efectiva. También en ella se consideran las posibles interacciones con los componentes seleccionados para constituir la forma farmacéutica final, tales como la interacción excipiente-excipiente y fármaco excipiente. Los estudios de preformulación son esenciales para el entendimiento de las propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas de la sustancia activa, ya que proporcionan información en la determinación de posibles derivados o forma del fármaco y/o forma farmacéutica, así como el proceso de manufactura adecuado para obtener una formulación.

Los datos finales del estudio se integran junto a los estudios de farmacología y bioquímica, que da la información necesaria que permita la selección de la forma de dosificación y los excipientes más deseables para su uso en el desarrollo.

Las pruebas de estabilidad, trabajo analítico y preformulación pueden realizarse simultáneamente. Para ello se requiere como mínimo un procedimiento

de cromatografía en capa fina que permita determinar cualquier producto de degradación del fármaco.

Las características del fármaco a considerar se muestran en la siguiente tabla:

Tabla II. Programa estructurado que permite llevar a cabo la etapa de preformulación con eficiencia, reduciendo la cantidad de material, tiempo y costo de la investigación. ^{11, 12}

I. FUNDAMENTALES	
1. ANÁLISIS (U.V., I.R., etc.).	Identidad, pureza, potencia y calidad.
2. SOLUBILIDAD	Pureza, método, formulación.
a) pKa	Control de la solubilidad, formación de sales.
b) SALES	Solubilidad, higroscopicidad, estabilidad.
c) DISOLVENTES	Métodos-separación, vehículos potenciales.
3. PUNTO DE FUSIÓN	Polimorfismo, hidratos solvatos
4. ESTABILIDAD EN ESTADO SÓLIDO (Métodos analíticos específicos)	Hidrólisis, pH, oxidación, fotólisis, ion metálico. Identificación y aislamiento de los productos degradados
II. FUNCIONALES	
3 PROPIEDADES ORGANOLEPTICAS	Formulación
4 MICROSCOPÍA	Tamaño de partícula, morfología.
5 DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA	Homogeneidad, selección de proceso, liberación controlada de fármacos insolubles
6 GRADO DE HUMECTACIÓN	Selección de excipientes en geles.
7 COMPATIBILIDAD CON EXCIPIENTES	Selección de excipientes

4.3.1 PRUEBAS FUNDAMENTALES. ¹⁴

La descripción completa de un fármaco incluye generalmente su nombre, fórmula y peso molecular, apariencia (color y olor) y propiedades físicas (espectroscopia infrarroja, de resonancia magnética nuclear, de masas, ultravioleta, fluorescencia, rotación óptica, calorimetría diferencial, pKa, solubilidad, propiedades cristalinas). El uso de técnicas analíticas es fundamental para asegurar la identidad, la pureza y la calidad del fármaco que se pretende emplear. Son pruebas típicas para su identificación el punto de fusión, la espectroscopia UV e IR, la cromatografía y las reacciones de coloración para grupos funcionales específicos. Los ensayos de pureza fijan un límite de impurezas aceptables, y pueden ser sencillos, como determinar la pérdida de peso por desecación, o más complejos, como el uso combinado de cromatografía de gases o líquidos y espectrometría de masas. La elección del método de análisis depende del propósito de la valoración, según sea cualitativa, cuantitativa o semicuantitativa, y de la complejidad de la muestra. La cantidad y la pureza de ésta, junto con las disponibilidades económicas y de técnicas instrumentales, son los parámetros más determinantes. El mejor método de análisis será el más sencillo de los que posean la sensibilidad que se precise.

4.3.2 PRUEBAS FUNCIONALES. ^{14, 15}

4.3.2.1 Propiedades organolépticas:

La apariencia, color y sabor del fármaco es muy importante sobre todo para las formas farmacéuticas líquidas orales, donde si el sabor es muy amargo se puede enmascarar con algún saborizante (de origen natural o artificial), y si esto no es posible, hay que considerar el empleo de algún derivado del fármaco que sea aún menos soluble y así evitar el mal sabor, sin afectar su biodisponibilidad.

4.3.2.2 Tamaño de la partícula:

El tamaño de partícula y el área superficial de un fármaco son parámetros muy importantes en la formulación, ya que de ellos dependen varias de las características del medicamento resultante, es decir puede verse afectada la

biodisponibilidad del fármaco, la homogeneidad de algunas mezclas, la apariencia y la textura (en casos de semisólidos) y la apariencia. Así mismo, hay que controlar el tamaño de partícula de los excipientes utilizados al formular, ya que puede modificar algunas propiedades de la forma farmacéutica que se está diseñando.

4.3.2.3 Compatibilidad con excipientes.

El éxito de una formulación estable depende de la cuidadosa selección de los excipientes empleados para facilitar la administración, liberación y biodisponibilidad del fármaco; y protegerlo de una posible degradación.

En los estudios de compatibilidad no sólo hay que considerar la estructura de la sustancia activa, sino también la forma farmacéutica deseada ya que a partir de ella se efectúa la elección de los excipientes. La predicción de posibles interacciones potenciales entre principio activo-excipiente se basan en el conocimiento del tipo de compuestos químicos involucrados con los que se puedan establecer los posibles factores que alteren la estabilidad de la forma farmacéutica. En algunos casos las incompatibilidades del fármaco y los excipientes puede conocerse a partir del uso de información contenida en libros, patentes, revistas, reportes, etc.

Hay cuatro características en un estudio de compatibilidad de fármaco-excipiente, estas son:

• Preparación de la muestra:

La técnica más empleada es la mezcla íntima del fármaco y el excipiente en seco y en solución (empleando como disolvente desde el agua hasta algún alcohol), las proporciones pueden variar. Generalmente estas dependen de la dosis y la concentración final del fármaco en el producto, algunos autores recomiendan proporciones de principio activo-excipiente en partes iguales, en relaciones de 1:10, 5:1 o 50:1, por supuesto que la concentración del fármaco es fundamental para esta decisión. Otra forma de realizar este tipo de estudios es preparando microformulaciones en la forma farmacéutica deseada; con esta sofisticada técnica se toma en cuenta la disponibilidad del equipo, operaciones (mezclado, compactación, etc.) y examinar una serie de variables que no son

consideradas en el método clásico.

• Diseño estadístico:

Es empleado para reducir el número de muestras que son probadas, pudiéndose emplear por ejemplo un diseño factorial para identificar los excipientes óptimos y la proporción adecuada.

• Condiciones de almacenamiento:^{15, 16}

Las mezclas son sometidas a condiciones aceleradas de temperatura, usualmente se recomienda un almacenamiento de 50°C a humedad ambiente por tres semanas que equivalen a 12 semanas a temperatura ambiente (comúnmente es un acuerdo aceptado por algunos autores). Estas condiciones pueden variar de acuerdo a los requerimientos establecidos por el laboratorio o formulador (costo, tiempo, disponibilidad de: material, equipo, áreas, personal, etc.)

• Métodos de análisis:^{13, 15, 16}

Algunas técnicas para evaluar las interacciones entre fármaco-excipiente se observan en la siguiente tabla:

Tabla III. Técnicas para evaluar las interacciones entre fármaco-excipientes.

VISUAL	Rápido, fácil, cambio físico.	Incompleto, inespecífico, no cambios químicos.
CROMATOGRAFÍA DE CAPA FINA	Rápido, fácil, cambios químicos.	Cualitativo.
CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS DE ALTA RESOLUCION	Cuantitativa.	Costoso.
CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO	Rápido, fácil.	Inespecífico, la interpretación requiere de experiencia.

4.4 FORMULACIÓN. ¹²

Los estudios de formulación son aquellos que involucran el diseño de una forma farmacéutica, empleando todas las herramientas disponibles para llegar al desarrollo de la misma.

En lo que se refiere específicamente a la selección de la forma farmacéutica y presentación definitiva del producto que se desea, se basa en los resultados de preformulación preliminares, tomando en cuenta la capacidad tecnológica de la empresa y en la definición terapéutica y mercadotecnia del medicamento.

Los ensayos que se realicen durante esta etapa siempre deben estar fundamentados y apoyados en conceptos básicos generales de la forma farmacéutica que se va diseñar, así como también de los resultados obtenidos durante la etapa de preformulación.

En general la formulación consiste en :

1. Elección de excipientes.
2. Formulación tentativa.
3. Evaluación de control del proceso.
4. Obtención de la fórmula con características deseadas.
5. Definición de especificaciones.
6. Repetibilidad del proceso.

Finalmente, en este estudio de formulación, el resultado que se debe de obtener es :

1. Fórmula cuantitativa y cualitativa.
2. Procedimiento de manufactura.
3. Especificaciones preliminares del producto a granel y terminado.
4. Controles en proceso y producto terminado, así como el soporte analítico.
5. Fórmula con posibilidades de optimización.

4.5 OPTIMIZACIÓN. ^{11, 12}

La optimización es la etapa en la que se mejoran las características de la forma farmacéutica desarrollada y/o proceso de manufactura, empleando como herramienta el diseño experimental, con la finalidad de conocer mejor los factores que afectan su calidad.

Dentro de las mejoras que se pueden hacer es la apariencia de forma farmacéutica, color, sabor, consistencia, concentración de agentes estabilizantes, amortiguadores de pH, antioxidantes, condiciones de manufactura, modificaciones de equipo, variables de operación, por mencionar algunas.

4.6 ESTABILIDAD. ^{8, 20}

Definición: Es la capacidad de un fármaco o un medicamento para permanecer dentro de especificaciones establecidas, para asegurar su identidad, calidad y pureza, durante el periodo de reanálisis o de caducidad. (ICH Q1A)

Definición: Es la propiedad de un medicamento contenido en un envase de determinado material para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas entre los límites especificados. (NOM-073-SSA1-1993).

4.6.1 Estudios de Estabilidad:

Pruebas que se efectúan a un medicamento para determinar el periodo de caducidad y las condiciones de almacenamiento en que sus características físicas, químicas, microbiológicas y biológicas permanecen dentro de los límites especificados, bajo la influencia de diversos factores ambientales como temperatura, humedad y luz.

4.6.2 Estabilidad de Fármacos:

Diseño de las condiciones de prueba.

- Establecer un programa de estabilidad que cubra las características susceptibles de cambio durante el almacenaje (físicas, químicas y microbiológicas) y que probablemente influyan en la calidad, seguridad y/o eficacia.

- Ciclados, forzada, acelerada, largo plazo y anaquel.
- Considerar cada tipo de envase, cierre, presentación.
- Los lotes en estabilidad deben ser analizados con métodos indicadores de estabilidad validados.
- Los límites de aceptación se determinan con base en los resultados de calidad del material preclínico y clínico.
- Identificación y cuantificación de productos de degradación.

4.6.3 Estabilidad de Medicamentos:

Diseño de condiciones de prueba.

- Establecer un programa de calidad que cubra las características susceptibles de cambio durante el almacenaje (físicas, químicas y microbiológicas) y que probablemente influyan en la calidad, seguridad y/o eficacia. (Pérdida de conservadores, propiedades organolépticas, y cuando se requiera eficacia de conservadores. [Forzada, acelerada, largo plazo]).
- Utilizar Métodos indicadores de estabilidad validados.
- Los de aceptación se determinan con base en los resultados de calidad del material preclínico y clínico. 1) El tamaño de partícula y/o la velocidad de disolución deben justificarse con los resultados de los lotes utilizados en estudios de biodisponibilidad y clínicos. 2) Debe justificarse cualquier diferencia entre las especificaciones de liberación y las de estabilidad.
- Si algún parámetro falla durante la estabilidad acelerada, se deben realizar todas las pruebas durante la estabilidad intermedia.
- Cuantificación de productos de degradación.
- Considerar cata tipo de envase-cierre, presentación.

Cambios significativos:

- Pérdida del 5% de la valoración inicial del lote.
- Cualquier producto de degradación que exceda los límites especificados.
- El producto excede los límites de pH.

- No cumple con las especificaciones de apariencia y propiedades físicas (Ej. Color, viscosidad, etc.)

El criterio de estabilidad es de gran importancia durante el estudio de preformulación y formulación. La presencia de impurezas puede conducir a conclusiones erróneas en tal evaluación. Los tipos de estabilidad durante el diseño son :

- Estabilidad en estado sólido.
- Estabilidad en la fase de solución.
- Estudios de compatibilidad y estabilidad en presencia de excipiente.
- Estabilidad de la fórmula en lotes piloto.

Los estudios de estabilidad pueden ser a largo plazo y acelerados siendo éste último el que más se emplea, ya que está diseñado para incrementar la velocidad de degradación química o biológica o el cambio físico de un medicamento, por medio del empleo de condiciones drásticas de almacenamiento. Se utiliza más de un lote piloto para comparar las pérdidas del fármaco u otros componentes importantes; los análisis se realizan después de la manufactura y durante el almacenamiento, las condiciones a las que son sometidos los medicamentos se puede ver en las tablas IV y V.

4.6.4 Estudios de Estabilidad Acelerada:

Estudios diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o Biológica o el cambio físico de un medicamento, por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenamiento.

Para registro de un medicamento o modificaciones a las condiciones de registro. Se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o de producción con la formulación y el material de envase sometidos a registro, de acuerdo al siguiente cuadro:

Tabla IV. Condiciones de estabilidad acelerada para medicamentos con fármacos nuevos.

40 °C +/- 2 °C con 75% de humedad relativa +/- 5 % para formas farmacéuticas sólidas.	30, 60, 90 y 180 días.
40 °C +/- 2 °C con humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	30, 60, 90 y 180 días.
30 °C +/- 2 °C con humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	30, 60, 90 y 180 días.

Tabla V. Condiciones de estabilidad acelerada para medicamentos con fármacos conocidos.

40 °C +/- 2 °C con 75% de humedad relativa +/- 5 % para formas farmacéuticas sólidas.	30, 60 y 90 días.
40 °C +/- 2 °C con humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	30, 60 y 90 días.
30 °C +/- 2 °C con humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	30, 60 y 90 días.

Cuando un medicamento en particular no pueda cumplir con los requisitos de tiempo, humedad o temperaturas descritas anteriormente, se deben realizar estudios de estabilidad a largo plazo bajo las condiciones particulares y el tiempo en que se propone conservar y/o usar el producto.

El estudio de estabilidad de un medicamento debe incluir las pruebas para las características de cada forma farmacéutica, en este caso:

Cremas, geles, pastas y ungüentos (pomadas): Los parámetros a evaluar son: Concentración del fármaco, características organolépticas, homogeneidad, penetrabilidad y/o viscosidad; y cuando proceda: pH, prueba de eficacia de conservadores y/o valoración de los mismos, tamaño de partícula, pérdida de peso

(envasado de plástico), esterilidad y prueba de irritabilidad ocular o en piel, límites microbianos; estas pruebas se deben llevar a cabo en análisis inicial y final.

El criterio de estabilidad es de gran importancia durante el estudio de preformulación y formulación. La presencia de impurezas puede conducir a conclusiones erróneas en tal evaluación.

Se utiliza más de un lote piloto o de producción para comparar las pérdidas del fármaco u otros componentes importantes. Las alteraciones que puede sufrir una forma farmacéutica pueden agruparse en tres categorías:

- **Alteraciones químicas.** Involucran tanto al fármaco como el excipiente, a pesar de que los estudios de estabilidad se dirijan exclusivamente al contenido del principio activo. Las alteraciones químicas son provocadas por hidrólisis, oxidación, reducción, descarboxilación, polimerización, despolimerización, etc.
- **Alteraciones físicas.** Éstas pueden ser detección de polimorfismo, cambios de solubilidad, cambios del estado de agregación, cambios en la distribución del tamaño de la partícula, alteraciones en la homogeneidad debido a la sedimentación, alteraciones coloidales, cambios de coloración, etc.
- **Alteraciones microbiológicas.** Se refiere a las contaminaciones microbianas del principio activo y excipientes.

Para obtener evidencias de los productos de degradación más probables en un medicamento se realizan los estudios forzados, cuyo objetivo es obtener información para: Retar al método indicador de estabilidad y evaluar incipientemente la estabilidad del fármaco.

Para llevar a cabo los estudios forzados se requiere al menos un lote del fármaco o medicamento, además de la fórmula, proceso y empaque definitivo.

Una de las características de estos estudios es el efecto de la temperatura, que generalmente se selecciona 10° C por arriba de las condiciones de la estabilidad acelerada. 50° C a 60° C. Efecto de la humedad (75% de HR o mayor), además se somete a condiciones de oxidación, fotólisis, hidrólisis ácida/ básica.

4.7 ESCALAMIENTO. ^{12, 15}

El escalamiento puede definirse como el proceso de incrementar el tamaño de lote, es decir, es el desarrollo de una metodología para la producción de un medicamento a escala industrial, basado en la producción realizada a nivel piloto. (13, 14).

Una vez optimizadas las concentraciones de los ingredientes esenciales de la fórmula, se procede a elaborar lotes piloto con el objeto de :

- Comprobar que el método desarrollado en el laboratorio puede reproducirse a una escala de mayor tamaño.
- Descubrir operaciones que por diferentes razones sean inaplicables en la planta de fabricación.
- Simular, evidenciar y neutralizar posibles fallas y dificultades del proceso a la fórmula.
- Adaptar la fórmula para su producción futura a gran escala.
- Caracterizar y "retar" al proceso para determinar los límites de tolerancia, dentro de los que se conserva la calidad del producto y dentro de los que se optimiza.

Se recomienda realizar el escalamiento en una proporción mínima del 10% con relación al tamaño de lote de producción (el cual está determinado por tipo y la capacidad de equipo, así como necesidades de la empresa).

4.8 VALIDACIÓN. ^{11, 17}

La validación dentro del desarrollo farmacéutico contribuye a establecer evidencia documentada, con alto grado de seguridad, de que un proceso específico constantemente producirá un producto que cumpla las especificaciones y atributos de calidad diseñados. La validación es importante ya que se reducen costos, existe una mayor eficiencia, garantiza la calidad del producto; para ello debe contarse con los protocolos correspondientes (métodos analíticos y de proceso), así como la calificación de los equipos empleados.

4.9 VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS. ¹⁸

4.9.1 ESTRATEGIA DEL CICLO DE VIDA.

Se caracteriza por el siguiente planteamiento:

I) Proceso de planeación.

La forma de validación dependerá de su futura aplicación, ya sea indicador de control de calidad, o bien pruebas de estabilidad.

TABLA VI. Parámetros requeridos para la validación de métodos analíticos:

PARÁMETRO	CATEGORÍA CUANTITATIVO
Exactitud	Si
Precisión	Si
Especificidad	Si
Límite de detección	No
Límite de cuantificación	Si
Linealidad	Si
Robustez	Si

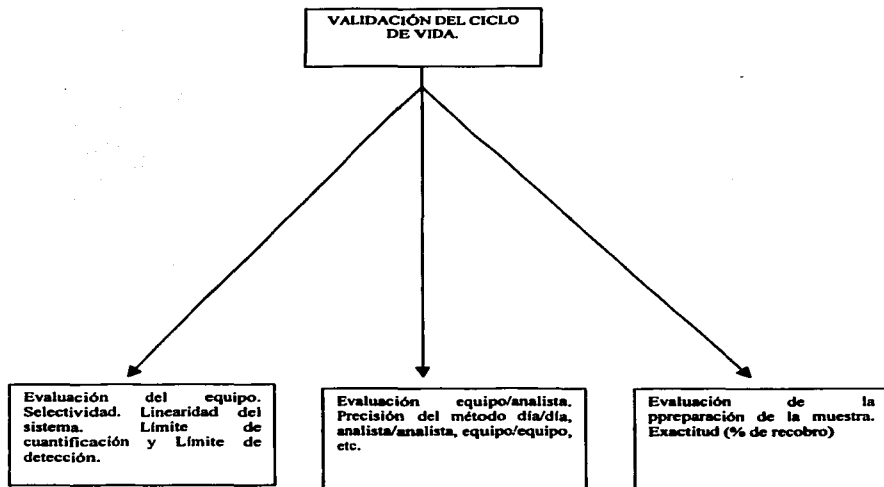
II) Requerimientos de validación. ^{17, 18}

- **Linealidad del sistema:** Es la variación de la respuesta del sistema de medición con respecto a la concentración del analito, ésta se realiza para determinar la proporcionalidad sobre el intervalo de trabajo establecido. Las respuestas pueden ser obtenidas directamente o por medio de una transformación matemática.
- **Sensibilidad:** Es la pendiente de la curva obtenida en la prueba de linealidad del sistema expresada en términos del cambio en la señal de respuesta proporcionalmente al cambio de la concentración experimental.
- **Precisión del sistema:** Es el grado de concordancia entre medidas individuales realizadas en el sistema propuesto.

- **Especificidad del método:** Es la capacidad de un método analítico para medir exactamente el analito de interés y no a otros componentes de la muestra.
- **Linealidad y exactitud del método:** Es la variación de la cantidad de fármaco recuperada en el análisis como una función de la cantidad de fármaco adicionada a la muestra, ésta se relaciona para asegurar la proporcionalidad directa sobre el intervalo de trabajo preestablecido.
- **Precisión del método:** Es una medida de reproducibilidad y/o repetibilidad del método analítico bajo condiciones normales de operación.
- **Repetibilidad:** Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas bajo las mismas condiciones (analista, tiempo, aparato, laboratorio, etc.).
- **Reproducibilidad:** Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas bajo condiciones diferentes (distintos días, analistas, equipo, laboratorio, etc.).
- **Límite de cuantificación:** Es la mínima concentración que puede ser determinada con precisión y exactitud aceptables bajo las condiciones experimentales establecidas.
- **Límite de detección:** Es la mínima concentración de analito en una muestra, que puede ser detectada pero no necesariamente cuantificada. Se expresa como porcentaje en partes por billón.

Las etapas en la validación del ciclo de vida, se dividen de tal forma en que se pueden evaluar: equipos, instrumentos, preparación de la muestra, o todos en conjunto como se observa en la siguiente figura:

Figura 2. ETAPAS DE LA VALIDACIÓN.



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

5 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El desarrollo de medicamentos que contienen nuevos antibióticos se ha incrementado considerablemente en los últimos años, debido quizás principalmente a la resistencia que generan los microorganismos hacia los antibióticos ya existentes y a la presencia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y sus secuelas. Estos compuestos se han diseñado de tal forma que puedan tener la capacidad de ser específicos al inhibir alguna fase de la infección como en el caso de inhibición de síntesis de proteínas.

La Clindamicina ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de las siguientes infecciones cuando son causadas por bacterias anaerobias susceptibles; cepas susceptibles de bacterias aerobias grampositivas como los estreptococos, estafilococos, neumococos; y cepas susceptibles de *Chamydia trachomatis*.

La Clindamicina inhibe la síntesis de proteínas de la célula bacteriana, enlazándose a la subunidad 50S de los ribosomas.

La Clindamicina altera la superficie celular de la bacteria, disminuyendo la producción de toxinas y enzimas bacterianas.

El tratamiento con este medicamento suele ser muy costoso y por ende poco accesible a pacientes de bajos recursos económicos, además que cualquier persona es vulnerable a una infección microbiana sin importar edad, raza, sexo estatus social. Debido a esto, se ha tenido la inquietud de obtener una formulación de Clindamicina en gel estable física, química y microbiológicamente, con la finalidad de proveer un producto de bajo costo con la más alta calidad, facilitar su administración y una mayor biodisponibilidad, y al mismo tiempo proporcionar seguridad terapéutica en la profilaxis de dichas enfermedades cuando sea aplicada al paciente.

5.1 OBJETIVOS

•OBJETIVO GENERAL:

Diseñar y elaborar una formulación óptima conteniendo Fosfato de Clindamicina en una dosis de 1mg/100mL, en la forma farmacéutica de gel, que sea un producto de calidad, seguro, eficaz y estable; y que sea factible de realizarse a nivel industrial.

•OBJETIVOS PARTICULARES:

- 1). Determinar a través del estudio de preformulación:
 - a). La caracterización del principio activo.
 - b). Estabilidad a luz solar y a temperatura de 65°C.
 - c). Degradación ácida, alcalina, acuosa y oxidación.
 - d). Compatibilidad Clindamicina-excipientes.
- 2). Realizar ensayos de formulaciones tentativas con base en los resultados obtenidos en el estudio de preformulación.
- 3). Seleccionar la fórmula más estable sometiendo las formulaciones tentativas a condiciones de ciclaje térmico por 30 días.
- 4). Someter la fórmula seleccionada a un estudio de estabilidad acelerada en el material de empaque primario seleccionado.

5.2 HIPÓTESIS

Si se desarrollan estudios de preformulación con la suficiente sensibilidad y especificidad, tales como determinación de las características fisicoquímicas, estabilidad, degradación del principio activo, compatibilidad con excipientes, y si se realizan estudios de formulación adecuadas basadas en matrices de diseño, siguiendo las buenas prácticas de laboratorio; además de contar con equipos e instrumentos calibrados y métodos validados, se obtendrá un producto de calidad, seguro, eficaz y estable, que cumpla con las normas farmacopeicas.

5.3 EQUIPOS E INSTRUMENTOS.

Balanza analítica Mettler H31

Balanza granataria Ohaus 3305

Balanza semianalítica Mettler BB290

Estufas Bilnem 981-2000

Estufa Thelco 10-W-12

Cámara climática Hotpat 45°C 75% H.R.

Refrigerador Kelvinator Mod. 400 A

Potenciómetro Comming

Parrilla de calentamiento Thermolyne A70

Viscosímetro Broockfield Modelo RV.

Lámpara de UV de longitud de onda larga y corta chromatovue Mod. CC-20

Karl-Fisher Mettler DL 18

Fisher – Johns (punto de fusión).

5.4 MATERIAL.

Frascos viales transparentes	10 mL
Matraces volumétricos Pyrex	100, 50, 10 mL
Pipetas graduadas Pyrex	10, 5, 1 mL
Pipetas volumétricas Pyrex	10, 5, 2, 1 mL
Vasos de precipitados Pyrex	1000, 500, 100, 50 mL
Tamices Fílics	No. 200, 150, 100, 80, 60, 40, 30, 20
Cámara de elución (25 cm x 22 cm)	
Placas de sílica gel 60 F254, Merck	
Vernier Mitutoyo	
Papel milimétrico	
Desecador	
Pesafiltros	
Espátulas	

Guantes

Pinzas

Cubreobjetos

Tubos de ensaye 15 ml

Gradilla

Termómetro

Microjeringa Hamilton 10 mcl

Cámara reveladora de yodo.

Mufla

Crisol

Pinzas para crisol

Caja petri

5.5 EXCIPIENTES.

1). Agentes viscosantes:

Hidroxipropilcelulosa

Goma Xantana

Carboximetilcelulosa sódica

Celulosa microcristalina

Carbopol® (940,934)

Polietilenglicol (4000, 6000)

2). Agentes humectantes:

Propilenglicol

Allantoína

3). Agentes gelificantes:

Trietanolamina

Bicarbonato de sodio

Hidróxido de sodio

4). Agentes Conservadores:

Propilparabeno

Metilparabeno

5.6 REACTIVOS.

Hidróxido de sodio J.T. Baker

Ácido clorhídrico J.T. Baker

Peróxido de hidrógeno J.T. Baker

Metanol Merck

Etolanol Merck

Acetato de etilo J.T. Baker

Acetato de amonio J.T. Baker

Ácido acético glacial J.T. Baker

Tetracloruro de carbono J.T. Baker

2-Propanol J.T. Baker

Hexano J.T. Baker

Cloroformo J.T. Baker

Acetona

Agua desmineralizada.

Isopropanol J.T. Baker

1-Butanol J.T. Baker.

Carbonato de amonio J.T. Baker

5.7 PROCEDIMIENTO.

La metodología general que se siguió durante el desarrollo de este trabajo se muestra en la siguiente figura:

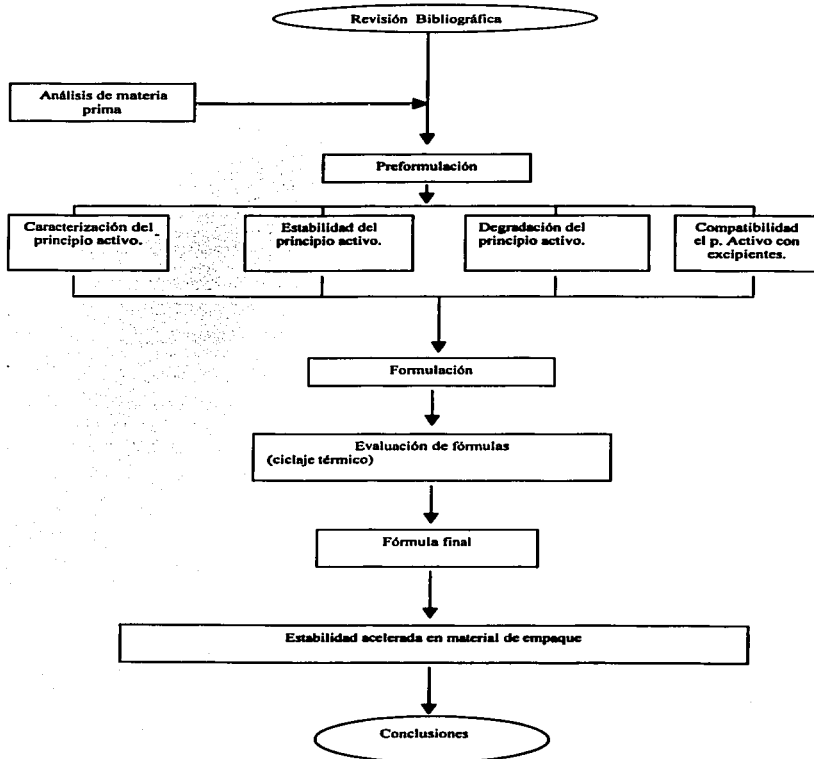


Figura 3.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

6 ANÁLISIS DE MATERIA PRIMA. ²

- **DESCRIPCIÓN:** Se realizó una prueba organoléptica de la sustancia reportando su aspecto, color, sabor.
- **SOLUBILIDAD:** Se colocaron aproximadamente 100 mg de principio activo en tubos de ensaye de 15 ml, adicionando poco a poco y con agitación continua, porciones de 0.5 ml de los siguientes disolventes:

Agua desmineralizada	Butanol
Cloroformo	Metanol
Hexano	Etanol
Tetracloruro de carbono	2-Propanol
Acetona	Hidróxido de sodio 0.01 N
Isopropanol	Ácido clorhídrico 0.01 N

- PUNTO DE FUSIÓN

Una pequeña cantidad de Fosfato de Clindamicina materia prima fue colocada sobre un cubreobjetos, cubriéndola con otro y ajustándola al equipo de Fisher – Johns, se comenzó a incrementar la temperatura a una velocidad lenta. Se registró el intervalo al que funde el Fosfato de Clindamicina. Se repitió esta operación tres veces.

- IDENTIFICACIÓN:

Espectroscopía por IR.

Separadamente se colocó una pequeña cantidad (aproximadamente 10 mg) de Fosfato de Clindamicina Sustancia de referencia y muestra en un mortero de ágata, se adicionó una cantidad igual de bromuro de potasio, se trituró y se mezcló. La muestra fue transferida a la portacelda del instrumento, efectuando el barrido IR de ésta, empleando como blanco bromuro de potasio.

- CONTENIDO DE AGUA:

Se agregaron 10 ml de metanol anhidro al vaso de titulación, se tituló con el reactivo de Karl Fisher, se adicionaron 0.1 g de Fosfato de Clindamicina

seguido de la cantidad suficiente de reactivo de Karl Fisher exactamente medido más un exceso de 1 ml. Se titulo el exceso de reactivo con metanol anhidro el cual puede ser agregado en cantidades medidos exactamente de agua, se calculo el contenido de agua presente en la muestra.

- **CRISTALINIDAD:**

Se suspendió unas cuantas partículas de la muestra en aceite mineral sobre un portaobjetos perfectamente limpio y se observo la muestra por medio de un microscopio con lentes condensadores de luz.

El resultado se interpreto de la siguiente manera: Los cristales de la muestra deben exhibir birrefringencia que se extingue a medida que el tornillo de la platina del microscopio se haga girar.

- **VALORACIÓN:**

Por HPLC

Tiene una potencia equivalente a no menos de 758

7 ESTABILIDADES.

7.1 ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO.

Para observar la estabilidad del principio activo se realizan estudios, sometiendo al fármaco a condiciones drásticas de almacenamiento como: Disolverlo en agua, en ácido clorhídrico 2N, en hidróxido de sodio 2N y en peróxido de hidrógeno a diferente temperatura como se indica a continuación:

Material:

- Fascos viales de vidrio transparentes de 10 mL con tapón de hule.
- 5 pipetas graduadas de 5mL.
- Balanza analítica digital.
- Estufa a 60°C
- Cromatoplacas de silicagel 60 F254.
- 1 cámara cromatográfica.
- 1 lámpara de luz UV.
- Parrilla de calentamiento.
- Capilares.
- Ácido acético glacial.
- n-butanol.
- Agua.

Procedimiento:

En 7 fascos viales se les adiciona 100mg de Fosfato de Clindamicina, posteriormente al primer vial se le adiciona 1mL de H₂O, al segundo 1mL de HCl 2N, al tercero 1mL de NaOH 2N y al cuarto 1mL de H₂O₂ de acuerdo al siguiente cuadro:

Tabla VII.

No. de Vial	Componentes	Cantidad	Condición
1	Fosfato de Clindamicina	100mg	Luz a temperatura ambiente.
2	Fosfato de Clindamicina + H ₂ O	100mg 1mL	Luz/H ₂ O/Temperatura ambiente.
3	Fosfato de Clindamicina	100mg	65°C
4	Fosfato de Clindamicina + H ₂ O	100mg 1mL	65°C H ₂ O
5	Fosfato de Clindamicina + NaOH 2N	100mg 1mL	NaOH 2N a 30°C
6	Fosfato de Clindamicina + HCl	100mg 1mL	HCl 2N a 30°C
7	Fosfato de Clindamicina + H ₂ O ₂	100mg 1mL	H ₂ O ₂ 30°C

Para observar la degradación química de las muestras se utilizó la técnica de cromatografía en capa fina, empleando cromatoplasacas de sílica gel 60 F254 de 0.2mm de espesor como fase estacionaria y el sistema: n-butanol: ácido acético: agua (60:20:20) como fase móvil. Se utilizaron soluciones de referencia de Fosfato de Clindamicina y de Lincomicina.

7.1.1 Preparación de la solución de referencia:

Se pesan 100mg del estándar de Fosfato de Clindamicina y se disuelven en 1mL de H₂O.

7.1.2 Preparación de la solución de la sustancia relacionada:

Se pesan 100mg del estándar de Lincomicina y se disuelven en 1mL de H₂O.

Procedimiento:

Se realizan las mismas aplicaciones en una cromatoplasaca mediante la ayuda de un capilar de la solución de referencia, de la solución conteniendo a la sustancia relacionada y de cada uno de los cuatro viales en los que se sometió al fármaco a las condiciones antes citadas. La placa se coloca en una cámara de



elusión. Una vez eludías las sustancias, la cromatoplaaca se revela con luz UV, se marcan las manchas con lápiz, por último se compara la intensidad y el Rf de las manchas de las muestras con la de la solución de referencia y la de la sustancia relacionada.

7.2 COMPATIBILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO CON EXCIPIENTES.

Para observar la estabilidad del principio activo con los excipientes se realizan estudios, sometiendo al fármaco y a cada uno de los excipientes a estar en contacto entre si a concentraciones iguales (1:1). Para ello se utilizan viales en los cuales se adiciona el fármaco y los posibles excipientes a usar en la formulación.

Procedimiento:

En frascos viales se adiciona 100mg de Fosfato de Clindamicina y 100 mg del excipiente escogido:

Probables excipientes en la formulación:

- Carbomero 1, 2, 3
- Humectante 1, 2, 3
- Agente gelificante 1, 2, 3
- Conservador 1, 2, 3, 4
- H₂O

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla VIII.

No. de Vial	Componentes	Cantidad
1	Fosfato de Clindamicina + Carbómero 1	100mg 100mg
2	Fosfato de Clindamicina + Carbómero 2	100mg 100mg
3	Fosfato de Clindamicina + Carbómero 3	100mg 100mg
4	Fosfato de Clindamicina + Humectante 1	100mg 100mg

5	Fosfato de Clindamicina + Humectante 2	100mg 100mg
6	Fosfato de Clindamicina + Humectante 3	100mg 100mg
7	Fosfato de Clindamicina + Agente gelificante 1	100mg 100mg
8	Fosfato de Clindamicina + Agente gelificante 2	100mg 100mg
9	Fosfato de Clindamicina + Agente gelificante 3	
10	Fosfato de Clindamicina + Conservador 1	100mg 100mg
11	Fosfato de Clindamicina + Conservador 2	100mg 100mg
12	Fosfato de Clindamicina + Conservador 3	100mg 100mg
13	Fosfato de Clindamicina + Conservador 4	

Se realizaron las combinaciones anteriores por duplicado, un juego de viales se sometió a temperatura ambiente durante 3 semanas, el otro juego fue sometido a una temperatura de 60°C durante el mismo lapso de tiempo.

7.2.1 Resultados obtenidos de la compatibilidad con excipientes:

Para observar la degradación química de las muestras se utilizó la técnica de cromatografía en capa fina, empleando cromatoplaques de sílica gel 60 F254 de 0.2mm de espesor como fase estacionaria y el sistema: n-butanol: ácido acético: agua (60:20:20) como fase móvil. Se utilizaron soluciones de referencia de Fosfato de Clindamicina y de Lincomicina.

7.2.2 Preparación de la solución de referencia:

Se pesan 100mg del estándar de Fosfato de Clindamicina y se disuelven en 1mL de H₂O.

7.2.3 Preparación de la solución de la sustancia relacionada:

Se pesan 100mg del estándar de Lincomicina y se disuelven en 1mL de H₂O.

Procedimiento:

Se realizan las mismas aplicaciones en una cromatoplaaca mediante la ayuda de un capilar de la solución de referencia, de la solución conteniendo a la sustancia relacionada y de cada uno de los cuatro viales en los que se sometió al fármaco a una concentración 1:1 con cada uno de los excipientes. La placa se coloca en una cámara de elusión. Una vez que eluyeron las sustancias, la cromatoplaaca se revela con luz UV, se marcan las manchas con lápiz, por último se compara la intensidad y el Rf de las manchas de las muestras con la de la solución de referencia y la de la sustancia relacionada.

Además de la degradación química también serán considerados los cambios físicos.

8 FORMULACIÓN.

De acuerdo a los resultados obtenidos durante la preformulación, se procedió a seleccionar el tipo de carbómero a utilizar, el agente gelificante, humectante, y los agentes conservadores por medio de matrices en donde se combinaron diferentes concentraciones de estos con Fosfato de Clindamicina, una vez que se eligieron los excipientes apropiados para la fórmula se realizaron varios ensayos de formulaciones a una concentración de 1g de Clindamicina base/100g hasta obtener 6 posibles fórmulas, las cuales fueron sometidas a un estudio de ciclado térmico de 24 por 24 horas de temperatura ambiente a 45°C.

Se evaluó diariamente por observación visual y por CCF (de la misma forma que en la preformulación, pH y viscosidad de cada una de ellas, se selecciono así la fórmula más estable para la fabricación de tres lotes piloto para realizar el estudio de estabilidad acelerada.

El método de fabricación general empleado para el gel se describe a continuación:

- 1).- Sanitizar el área de trabajo con etanol al 70%.
- 2).- Verificar la limpieza del material.
- 3).- Verificar las materias primas a utilizar.
- 4).- Pesar e identificar las materias primas listadas en la orden de fabricación correspondiente.
- 5).- Disolver el 100% de Fosfato de Clindamicina en el 75% de agua a utilizar.
- 6).- Adicionar lentamente y con agitación el carbómero hasta su completa dispersión a la solución anterior
- 7).- Disolver el Conservador 1 a el Humectante, hasta su completa disolución, inmediatamente adicionar y disolver el Conservador 2.
- 8).- La solución obtenida en el paso 7 es adicionada a la obtenida en el paso 6, agitar hasta la completa homogeneización.
- 9).- Adicionar poco a poco en su totalidad el agente gelificante, sin dejar de agitar la solución

10).- Medir el pH y viscosidad.

11).- Envasar

12).- Dejar limpia el área de trabajo.

8.1 ESTABILIDAD FISICOQUÍMICA.

El ciclado térmico se realizó bajo las siguientes condiciones:

- Tiempo: 24 x 24 horas.
- Período 30 días.

Procedimiento:

- Observar diariamente y registrar los cambios el producto.
- Evaluar la posible degradación química empleando CCF desarrollada en la etapa de la preformulación.
- Seleccionar la formulación más estable de acuerdo a los resultados de evaluación durante el ciclado térmico de las siguientes características:

Tabla IX.

Gel
Aspecto
Color
pH
Viscosidad
Facilidad para aplicarse sobre la piel

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

8.2 CARACTERÍSTICAS A DETERMINAR EN UN GEL.

Aspecto: Vaciar el contenido (20 g) de gel. Debe vaciarse con fluidez, ser transparente y de consistencia homogénea, libre de partículas extrañas. .

Color: El gel no debe presentar ningún color.

pH: Se utilizó la muestra indicada para aspecto. El intervalo de pH fue establecido entre 5.0 y 6.0.

Viscosidad: Observar a simple vista la viscosidad del gel dando giros a la probeta que la contiene, la interpretación es la siguiente:

Mala. El gel aparentemente no ofrece nada de resistencia al movimiento de rotación y fluirá fácilmente en el recipiente.

Buena. El gel ofrece poca resistencia al movimiento de rotación y fluirá regularmente en el recipiente.

Regular. El gel ofrece mucha resistencia al movimiento de rotación de la probeta y no fluirá fácilmente en el recipiente.

Facilidad para aplicarse sobre la piel: El gel no ofrece resistencia ni se lamina al ser untado sobre la piel.

8.3 ESTABILIDAD ACELERADA.

Se efectuó (Conforma a la Norma Oficial Mexicana NOM 073-SSA1-1993. ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS) de la siguiente manera:

- 1).- Fabricación de tres lotes de la formulación obtenida.
- 2).- Acondicionamiento del gel en el material de envase primario.
- 3).- Someter 3 lotes durante 3 meses bajo las siguientes condiciones:
 - A. Temperatura ambiente.
 - B. 30°C con humedad ambiente
 - C. 40°C con 75% de humedad relativa (H.R)
- 4).- Hacer un muestreo cada mes efectuando las siguientes determinaciones:
En gel: Aspecto, Color, Viscosidad, Facilidad para aplicar sobre la piel, Límites microbianos, Eficacia de conservadores, Valoración.

9 RESULTADOS

9.1 ANÁLISIS DE MATERIA PRIMA.

En la siguiente tabla se muestra en forma resumida los resultados del análisis efectuados a Fosfato de Clindamicina materia prima.

Tabla X. Resultado del análisis de Fosfato de Clindamicina materia prima.

Descripción	Polvo blanco o casi blanco	Conforme
Identificación IR	El espectro de absorción corresponde al espectro de la sustancia de referencia.	Conforme
Cristalinidad	Los cristales exhiben birrefringencia que se extingue a medida que el tornillo de la platina del microscopio se haga girar.	Conforme
PH	Entre 3.5 y 4.5	4.1
Agua (K.F)	No más de 6.0%	3.2%
Valoración HPLC	No menos de 758µg de Clindamicina base por mg de Fosfato de Clindamicina	775 µg/mg

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

9.2 ESTABILIDAD Y DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.

En la siguientes tablas se muestra en forma resumida los resultados del análisis efectuado de estabilidad al Fosfato de Clindamicina materia prima.

Tabla XI. Estabilidad y degradación de Fosfato de Clindamicina en frascos viales transparentes después de tres días bajo estas condiciones.

	Física	Química	Rf
Luz a temperatura ambiente.	-	-	0.3
Luz/H ₂ O/Temperatura ambiente-	-	-	0.3
60°C	-	-	0.3
60°C H ₂ O	+*	-	0.3
NaOH 2N a 30°C	+*	+*	0.5
HCl 2N a 30°C	+*	+*	0.5
H ₂ O ₂ 30°C	+*	+*	0.5

(+) = con cambio; (-) = sin cambio; (*) = color café oscuro.

9.3 COMPATIBILIDAD FOSFATO DE CLINDAMICINA-EXCIPIENTES.

A continuación se presentan las interacciones sufridas en las mezclas Fosfato de Clindamicina-excipiente.

Se realiza un muestreo semanal durante tres semanas, encontrándose los siguientes resultados a temperatura ambiente:

- Compatibilidad con carbómeros a 30°C:

La apariencia inicial de las mezclas en el comienzo del estudio, es homogénea de color blanco.

Tabla XII. Interacción de Fosfato de Clindamicina con diferentes carbómeros a 30°C por 3 semanas en frascos viales transparentes.

	Visual	CCF
Carbómero 1	-	-
Carbómero 2	-	-
Carbómero 3	-	-

(-) = sin cambio; (+) = con cambio.

• **Compatibilidad con carbómeros a 60°C:**

La apariencia inicial de las mezclas en el comienzo del estudio, es homogénea de color blanco.

Tabla XIII. Interacción de Fosfato de Clindamicina con diferentes carbómeros a 60°C por 3 semanas en frascos viales transparentes.

Mezcla	Visual	CCF
Carbómero 1	-	-
Carbómero 2	-	-
Carbómero 3	-	-

(-) = sin cambio; (+) = con cambio.

• **Compatibilidad con agentes Humectantes a 30°C:**

La apariencia inicial de las mezclas en el comienzo del estudio, es heterogénea de color blanco.

Tabla XIV. Interacción de Fosfato de Clindamicina con agentes humectantes a 30°C por 3 semanas en frascos viales transparentes.

	Visual	CCF
Humectante 1	-	-
Humectante 2	-	-
Humectante 3	-	-

(-) = Sin cambio; (+) = Con cambio

• **Compatibilidad con agentes Humectantes a 60°C:**

La apariencia inicial de las mezclas en el comienzo del estudio, es heterogénea.

Tabla XV. Interacción de Fosfato de Clindamicina con agentes humectantes a 60°C por 3 semanas en frascos viales transparentes.

	Visual	CCF
Humectante 1	-	-
Humectante 2	-	-
Humectante 3	-	-

(-) = Sin cambio; (+) = Con cambio

• **Compatibilidad con agentes Gelificantes a 30°C:**

La apariencia inicial de las mezclas en el comienzo del estudio, es heterogénea.

Tabla XVI. Interacción de Fosfato de Clindamicina con agentes humectantes a 30°C por 3 semanas en frascos viales transparentes.

	Visual	CCF
Agente Gelificante 1	-	-
Agente Gelificante 2	-	-
Agente Gelificante 3	+	+

(-) = Sin cambio; (+) = Con cambio

• **Compatibilidad con agentes Gelificantes a 60°C:**

La apariencia inicial de las mezclas en el comienzo del estudio, es heterogénea.

Tabla XVII. Interacción de Fosfato de Clindamicina con agentes humectantes a 60°C por 3 semanas en frascos viales transparentes.

	Visual	CCF
Agente Gelificante 1	-	-
Agente Gelificante 2	-	-
Agente Gelificante 3	+	+

(-) = Sin cambio; (+) = Con cambio



• **Compatibilidad con agentes Conservadores a 30°C:**

La apariencia inicial de las mezclas en el comienzo del estudio, es homogénea de color blanco.

Tabla XVIII. Interacción de Fosfato de Clindamicina con agentes conservadores a 30°C por 3 semanas en frascos viales transparentes.

	Visual	CCF
Conservador 1	-	-
Conservador 2	-	-
Conservador 3	-	-
Conservador 4	-	-

(-) = Sin cambio; (+) = Con cambio

• **Compatibilidad con agentes Conservadores a 60°C**

La apariencia inicial de las mezclas en el comienzo del estudio, es homogénea de color blanco.

Tabla XIX. Interacción de Fosfato de Clindamicina con agentes conservadores a 60°C por 3 semanas en frascos viales transparentes.

	Visual	CCF
Conservador 1	-	-
Conservador 2	-	-
Conservador 3	-	-
Conservador 4	-	-

(-) = Sin cambio; (+) = Con cambio

Como puede observarse, la mayoría de los excipientes seleccionados para la formulación son compatibles con el fosfato de Clindamicina, por lo que se procede a realizar propuestas de formulaciones.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

10 PROPUESTA DE FORMULACIONES.

Las formulaciones propuestas y sometidas al estudio de ciclaje térmico para la elaboración del gel se muestran a continuación.

Tabla XX. Formulaciones propuestas para Fosfato de Clindamicina Gel

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Fosfato de Clindamicina	1.19	1.19	1.19	1.19	1.19	1.19	1.19	1.19	1.19
Carbómero 1	0.4	0.5	0.6	-	-	-	-	-	-
Carbómero 2	-	-	-	0.4	0.5	0.6	-	-	-
Carbómero 3	-	-	-	-	-	-	0.4	0.5	0.6
Húmedante 1	1.0	2.0	3.0	-	-	-	-	-	-
Húmedante 2	-	-	-	1.0	2.0	3.0	-	-	-
Húmedante 3	-	-	-	-	-	-	1.0	2.0	3.0
Agente Gelificante 1	4.0	5.0	6.0	-	-	-	-	-	-
Agente Gelificante 2	-	-	-	4.0	5.0	6.0	5.0	5.0	5.0
Conservador 1	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	-	-	-
Conservador 2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	-	-	-
Conservador 3							1.0	1.0	1.0
Agua cbp.	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

10.1 FÓRMULA TENTATIVA.

La fórmula 5 fue la que presento mejores características Físicoquímicas, la que mejores resultados dio en cuanto a sensación agradable en la piel se refiere, ya que se aplico a varias personas, la mayoría de las cuales la escogió y es la que se eligió para fabricar los tres lotes piloto para el estudio de estabilidad acelerada que se llevó a cabo.

Tabla XXI. Fórmula final del gel

Componente	%
Fosfato de Clindamicina	1.19
Carbómero 2	5.00
Humectante 3	2.00
Agente gelificante 1	5.00
Conservador 1	1.80
Conservador 2	0.20
Agua cbp.	100.00

Tabla XXII. Valor del pH del producto final.

Determinación	pH
1	5.3
2	5.3
3	5.3

A partir de esta formulación se procedió a la fabricación de lotes piloto, cada uno de ellos de 1.5 Kg envasados en tubos de aluminio, sometiendo cada lote a temperatura ambiente, 30°C humedad ambiente, 40°C 75% de humedad relativa.

10.2 PRUEBAS DE ESTABILIDAD.

Los resultados iniciales obtenidos de los tres lotes, se muestran en la siguiente tabla:

Tabla XXIII. Resultados iniciales de Gel de Fosfato de Clindamicina

ENSAYO DE IDENTIDAD Por HPLC Conforme al estándar de referencia	Conforme	Conforme	Conforme
pH Entre 4.5 y 6.5	5.3	5.3	5.3
VALORACION Entre 90.0% y 110.0%	100.9 %	101.5 %	101.2 %

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Los resultados de los tres lotes piloto a temperatura de 5° C se muestran en la siguiente tabla:

Tabla XXIV. Resultados de estabilidad acelerada para Gel de Fosfato de Clindamicina a temperatura de 5° C.

ENSAYO DE IDENTIDAD Por HPLC Conforme al estándar de referencia	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
pH Entre 4.5 y 6.5	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.2	5.2	5.2	5.2
VALORACIÓN Entre 90.0% y 110.0%	100.9%	101.4%	101.2%	100.8%	101.4%	101.2%	100.8%	101.3%	100.0%

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Los resultados de los tres lotes piloto a temperatura de 30° C y humedad ambiente se muestran en la siguiente tabla:

Tabla XXVIII. Resultados de estabilidad acelerada para Gel de Fosfato de Clindamicina a 30° C y humedad ambiente.

PARAMETRO	Lotes									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ENSAYO DE IDENTIDAD Por HPLC Conforme al estándar de referencia	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
pH Entre 4.5 y 6.5	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2
VALORACIÓN Entre 90.0% y 110.0%	100.9%	101.4%	101.2%	100.9%	101.3%	101.2%	100.8%	101.3%	100.1%	100.1%

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Los resultados de los tres lotes piloto a temperatura de 40° C y Humedad Relativa de 75% se muestran en la siguiente tabla:

Tabla XXIX. Resultados de estabilidad acelerada para Gel de Fosfato de Clindamicina a 40° C y humedad relativa de 75.0%.

PARAMETRO	1	2	3	4	5	6	7	8	9
ENSAYO DE IDENTIDAD Por HPLC Conforme al estándar de referencia	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
pH Entre 4.5 y 6.5	5.3	5.3	5.3	5.2	5.3	5.2	5.2	5.2	5.2
VALORACIÓN Entre 90.0% y 110.0%	100.8%	101.4%	101.1%	100.6%	101.2%	101.0%	99.8%	99.5%	99.4%

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

11 ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Durante el análisis de Fosfato de Clindamicina como materia prima se aseguró la identidad del principio activo por medio de las pruebas de espectroscopía infrarroja y punto de fusión ya que estas fueron iguales a las de la sustancia de referencia. Por otro lado, la determinación de agua que se le realizó indicaba que esta especificación se cumplía para la materia prima. De la misma forma la valoración de la sustancia activa, estuvo dentro del intervalo establecido y conjuntamente con las demás pruebas realizadas, la cantidad de Fosfato de Clindamicina se encontró dentro de los criterios de calidad propuestos, de manera que fue aprobado para emplearlo en el estudio de preformulación y formulación de la forma farmacéutica de gel.

En cuanto a la apariencia de la solución (al 1% p/v), el principio activo se disolvió al agitar la solución, observándose esta transparente, incolora, homogénea y libre de partículas extrañas, con un pH de 4.1, lo que indica que cumple con las características requeridas.

Ahora bien, en el estudio de estabilidad de Fosfato de Clindamicina y degradación del mismo, se utilizó el sistema de elución encontrado por ensayo cromatográfico, con el que se obtuvo un error de frente de ± 0.05 ya sea comparando por día con respecto al estándar correspondiente o todos los días con respecto a todos los estándares del principio activo. Al revelar la placa cromatográfica con yodo, se observó inestabilidad química del principio activo en medio alcalino, en medio ácido y en medio oxidante, ya que se logra observar manchas de degradación. La luz del sol no provocó cambios físicos.

Por otra parte, en el estudio de compatibilidad de Fosfato de Clindamicina- excipiente se observó que los siguientes excipientes son compatibles con el principio activo para realizar los ensayos de formulación: tres tipos de carbómeros, tres agentes humectantes, tres agentes gelificantes y cuatro conservadores.

Al formular, se utilizaron los tres tipos de carbómero, decidiéndose por uno en especial debido a que era de línea, ya que con los otros carbómeros se obtienen resultados similares en cuanto a viscosidad y apariencia, en ninguno de los casos se observó algún tipo de interacción entre éstos y el Fosfato de Clindamicina, al mismo tiempo se manejaron varias concentraciones, dejándose la concentración que presentó un punto intermedio, ya que a una concentración de carbómero menor de 0.5%, el gel era poco viscoso; y en concentraciones mayores, el gel era demasiado viscoso, lo que influía en su apariencia y en la fluidez del mismo.

En cuanto al tipo de humectante, se prefirió uno líquido, sobretodo para facilitar su completa incorporación, y la apariencia obtenida fue mejor que la de un humectante sólido, que era difícil de incorporar ya que previamente se tenía que disolver, la cantidad de humectante en la formulación se escogió en base a una revisión bibliográfica y a pruebas de aplicación sobre la piel de las manos, en las cuales una concentración del 2.0% de humectante dejaba una sensación agradable en la piel, una concentración más baja causaba resequedad y una más alta dejaba una sensación grasosa.

Del agente gelificante, se hizo una revisión bibliográfica, escogiéndose el que mejor se adecuaba a los carbómeros que se estaban utilizando, que no rompiera los polímeros que se formaban y que tampoco interactuaba con el principio activo.

De los conservadores escogidos y su concentración, también fue en base a una revisión bibliográfica que se llevó a cabo y a las pruebas realizadas en las que se demostró que su incorporación al gel fue de una forma adecuada, no interferían con la apariencia del gel ni tampoco ocurría precipitación de los mismos.

Cabe mencionar que ninguno de los excipientes utilizados en la formulación tuvieron efectos negativos en la apariencia o viscosidad del gel, y posteriormente después de los estudios de estabilidad que se llevaron a cabo de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-073, durante un periodo de tres meses en los cuales se corroboró que no hay interacción entre excipientes ni tampoco entre excipientes-fármaco, ya que los resultados obtenidos en cuanto a

apariencia, identidad del principio activo, pH, valoración y cantidad mínima de producto por envase cumplieron con los parámetros correspondientes.

La fórmula seleccionada fue sometida a un estudio de estabilidad acelerada, fabricándose tres lotes piloto que fueron dosificados en tubos de aluminio que fueron utilizados como envases primarios, los resultados obtenidos de los parámetros evaluados demostraron que el gel de Fosfato de Clindamicina no cambia de aspecto físico, presenta una variación no significativa de pH, así mismo el contenido de principio activo se encontró dentro de los límites establecidos.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

12 CONCLUSIONES.

- ◆ Se diseñó y elaboró una formulación de Fosfato de Clindamicina en la dosis establecida de 1g/100g en la forma farmacéutica de gel, la cual se desarrolló en base a la investigación bibliográfica y al ensayo experimental.
- ◆ El Fosfato de Clindamicina empleado se encontró dentro de los límites de control de calidad farmacopéicos establecidos, por lo que se aprobó para la elaboración del gel,
- ◆ La sustancia activa resultó ser estable a la luz solar, temperatura ambiente y a 65°C en solución acuosa, sin embargo presenta degradación en medio alcalino ácido y neutro.
- ◆ Por lo tanto debe evitarse la exposición del principio activo en condiciones de oxidación, de acidez, o de alcalinidad extremos ya que bajo esas condiciones se genera degradación física y química.
- ◆ Tanto el principio activo como los excipientes utilizados generan estabilidad del medicamento ya que son compatibles física y químicamente, sus concentraciones en la formulación son seguras y por lo tanto el producto es eficaz y de calidad.
- ◆ Se seleccionó la fórmula que presentó mejores propiedades físicas y químicas durante las pruebas de ciclado térmico.
- ◆ La planificación del trabajo y un procedimiento adecuado para llevar a cabo el desarrollo, son de primordial importancia para obtener un buen resultado, tanto en el laboratorio como en la documentación de lo realizado, ya que nos da la pauta a seguir para conseguir el objetivo deseado.
- ◆ La fórmula final resultó ser estable física, química y microbiológicamente en el material de envase primario empleado bajo las diferentes condiciones sometidas, asegurando la eficacia y seguridad terapéutica.

13 BIBLIOGRAFÍA.

1. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 7ª Edición.(Métodos Generales).
2. USP 24. 2000. pp. 391-392. (Métodos Generales).
3. Cuadro Básico de Medicamentos. PLM. Pág. 515.
4. Handbook Of Pharmaceutical Excipients. American Pharmaceutical Association. USA 1999. Pag. 71-73.
5. The Merck Index, 12ª, Merck Co. Inc. USA, 1996, pp 397-398.
6. Martindale, The Extrapharmacopeia, The pharmaceuticals press, London, 1989, pp 212-214.
7. Joseph Remington y otros Farmacía de Remington 17ª Edición. Medica Panamericana S.A. Buenos Aires Argentina 1992. pp. 2326 – 2329.
8. Trissel, Lawrence A. Stability of Compounded Formulations. American Pharmaceutical Association. USA 1996. Pág. 70-72.
9. Darr Alfred. E.I.F. Tecnología Farmacéutica. Acribia Zaragoza España. 1988 pp.21
10. W. Poole John. Mc Neil. Consumer Products (Preformulación). Publicación F.M.C. 1992 J.Idson. Bernard. J. Scheer Alma (Suspensiones)
11. Roman F, Innovación y Desarrollo Farmacéutico. Asociación Farmacéutica Mexicana, México 1990, pp. 43,44,64,241 – 303.
12. “Desarrollo de Nuevos Productos”, Instituto Mexicano de Capacitación de la industria Farmacéutica y Químico Farmacéutica, 1997
13. Lachman Leon. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 2ª Edición. Philadelphia USA. 1982 pp. 1 – 31.
14. Avendaño C, Introducción a la Química Farmacéutica. 3ª Edición, Interamericana, España, 1996, pp 908 – 911.
15. Villafuerte, R.L. Diseño de medicamentos. COSNET – ENCB – IPN, 1984, pp84 –150.
16. Villafuerte, R.L. Productos Farmacéuticos Sólidos. Operaciones Unitaria Farmacéuticas. Volumen I IPN, 1ª Edición 1999.96 – 124.

17. CIPAM . Comité de elaboración de guías oficiales de Validación. Validación de métodos analíticos.
18. Hokanson G,C. A Life Cycle Approach To the Validation of Analytical Technology. 1994. LX: 92-100.
19. Wells JI, Pharmaceutical Preformulation: The physicochemical properties of drugs substances, John Wiley & Sons, New York, USA, 1988, pp. 13 – 17.
20. Monkhouse DC, Maderich A, "Whither compatibility testing". Drug Development and Industrial Pharmacy, 1989, 15(13), 2115 – 2189.
21. Rubinstein MH, Pharmaceutical technology drug stability, John Wiley & Sons, Inglaterra, 1993, pp 113 – 131.
22. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos.
23. Samuel B. Frank. Acne update for the practitioner. Yorke Medical Books. USA. 1979.
24. Fitzpatrick, Thomas; Eisen, Arthur. Dermatology in General Medicine. 2ª Edición, Mc Graw-Hill Co. USA 1979.
25. Clarke's. Isolation and Identification of Drugs in Pharmaceutical Body Fluids, And Post mortem Material. 2ª Edición. The Pharmaceutical. London England. 1986. pp. 799, 800.
24. Domonkos, Anthony; Arnold, Harry. Tratado de Dermatología. 3ª Edición, ed. Salvat editores. Barcelona, España 1985.

INDICE.

Capítulo	Página	
1	Introducción	1
2	Información Farmacológica	6
3	Acné	11
4	Desarrollo Farmacéutico	22
5	Planteamiento del Problema	40
6	Análisis de Materia Prima	46
7	Estabilidades	48
8	Formulación	53
9	Resultados	56
10	Propuesta de formulaciones	61
11	Análisis de Resultados	67
12	Conclusiones	70
13	Bibliografía	71