

50524
77



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

REFORMULACION DE CREMA DE ACIDO SALICILICO
UTILIZANDO ADITIVOS HIPOALERGENICOS.

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A
GABRIELA ALEJANDRA ORTIZ MENDIOLA

DIRECTOR DE TESIS. Q.F.B. FRANCISCA ROBLES LOPEZ

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SEPTIEMBRE 2003



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

Doy gracias a la vida por permitir que exista en estos momentos, en esta época y por ser una gota de este gran mar que es la vida y de ser una pequeña parte de la existencia humana.

También doy gracias a mis padres por ser los portadores de mi existencia.

A mi Mamá, agradezco, su apoyo y el que haya soportado los mutuos cambios de actitudes de mi persona.

A mi Papá, que en vida, me enseñó a afrontar los obstáculos que tiene la vida, seguir adelante, y a perseverar para alcanzar las metas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADEZCO A

A mis hermanas y hermanos les doy las gracias por su apoyo.

Especialmente a Javier, por sus consejos y por toda la ayuda aportada.

Y a Lupita por su reciente ausencia, pero queda su recuerdo.

A todos los sobrinos quienes me acompañan y que juntos formamos una gran cadena de la existencia humana

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADEZCO

A todos los compañeros, con los que trate y que me dieron la oportunidad de acompañarme, en cada una de las etapas de la vida.

A los amigos que me acompañan, a quien estimo, quiero y que se les agradece su amistad que me brindan en cada uno de los procesos de esta existencia.

Gracias a, Juana, Alejandro y a Martín, por todo, por su tiempo y espacio que me brindan.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRACIAS

El agradecimiento se extiende a los profesores que me brindaron sus conocimientos, experiencias y sugerencias, porque cada uno me ayudo a subir un peldaño en la vida, con sus conocimientos transmitidos.

Agradezco a las profesoras: Francisca, Domitila y Angélica.

Por el apoyo, consejos y experiencias que me brindaron en el transcurso de esta etapa universitaria.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

	PAG.
1. Introducción.	5
2. Fundamentos.	7
2.1 La piel.	7
2.1.1 Estructura de la piel.	8
2.1.2 Epidermis.	8
2.1.3 Melanocitos y células de Langerhans.	9
2.1.4 Unión dermoepidérmica.	9
2.1.5 Dermis.	9
2.1.6 Funciones de la piel.	10
2.2 Manifestaciones de las enfermedades de la piel.	11
2.2.1 Lesiones de la piel.	12
2.2.2 Alteraciones de la queratización.	13
2.2.3 Hiperqueratosis.	14
2.2.4 Hiperqueratosis difusa o regional.	15
2.2.5 Dermatitis.	16
2.2.6 Dermatitis crónica.	16
2.2.7 Queratosis seborréica.	17
2.2.8 Consideraciones previas al tratamiento.	17
2.3. Terapéutica tópica.	18
2.3.1. Frecuencia de aplicación.	20
2.3.2. Factores en la absorción cutánea.	21
2.3.3. Queratolíticos.	22
2.3.4. Acción farmacológica.	22
2.4. Glosario.	24

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

2.5. Características farmacológicas de los cosméticos.	25
2.5.1 Excipientes.	25
2.6. Emulsiones.	26
2.6.1. Tensión interfacial.	27
2.7. Emulsionantes.	27
2.7.1 Acción de los emulsionantes	29
2.7.2 Selección de productos tensoactivos por medio del sistema.	30
2.7.3 Clasificación de los tensoactivos.	31
2.7.4 Elección de vehículos cosméticos.	35
2.7.5. Cremas.	36
2.7.6. Métodos de fabricación.	37
2.8. Hipoalergenesidad y sustancias hipoalergénicas.	37
2.8.1. Comedogenicidad.	39
2.8.1.2 Potencial comedogénico de algunas sustancias.	40
2.8.2 Estudios realizados a sustancias hipoalergénicas.	41
2.8.2.1 Lanolina.	41
2.8.2.2 Vaselina.	42
2.9 Características del ácido salicílico.	43
3.0 Planteamiento del problema.	46
4.0 Objetivos.	48
5.0 Hipótesis de trabajo.	50
6.0 Material.	52
6.1 Equipo.	52
6.2 Instrumental.	53
6.3 Reactivo.	53
6.4 Sustancias.	54
7.0 Procedimiento.	55

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

8.0 Metodología.	56
8.1 Reformulación.	56
8.2 Formulación.	58
8.3 Proceso de fabricación.	60
8.4 Pruebas de control de calidad.	61
8.5 Condiciones del proceso.	63
8.6 Parámetros analíticos del método.	65
9.0 Resultados.	69
9.1 Reformulación.	70
9.2 Formulación.	73
9.3 Condiciones del proceso.	76
9.4 Tablas y gráficas de resultados.	78
10.0 Análisis de resultados.	86
11.0 Conclusiones.	89
12.0 Sugerencias.	90
13.0 Anexo	91
14.0 Bibliografía.	111

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.0 INTRODUCCIÓN

La piel, es importante ya que sus diferentes capas que la conforman son productoras de sustancias secretoras, las cuales ayudan a la protección del medio exterior evitando la entrada de sustancias tóxicas, las alteraciones que sufre la piel son causadas tanto por un agente infeccioso, como por los factores genéticos determinantes. Las alteraciones son muy notorias, como son la producción de eritemas, edemas, necrosis, pápulas, etcétera, dichas alteraciones son ocasionadas debido a los cambios sufridos en la piel como puede ser un cambio de pH y por alteraciones de la producción de las glándulas secretoras que componen la epidermis o epitelio de la piel.

Los excipientes utilizados en la elaboración de una base acuo - oleosa por presentar un bajo porcentaje hipoalergénico y por sus propiedades emolientes y humectantes son los más adecuados para el tratamiento en los padecimientos con pieles delicadas, pero uno de los inconvenientes que siempre se presenta al adicionar las sales ácidas es el rompimiento de fases por el fenómeno de la coalescencia.

En la actualidad se observa que en el área de la Dermatología el Médico requiere productos dermatológicos con concentraciones altas de algunos principios activos, por ejemplo el ácido salicílico, en una base emulsionada acuo-oleosa para los padecimientos o alteraciones de la piel, las lesiones que se toman como referencia en el siguiente trabajo son: alteraciones queratolíticas y dermatitis. Siendo las concentraciones mayores del 2% de importancia para obtener resultados óptimos en menor tiempo y con ello tener menos reacciones secundarias para los pacientes, como son la irritación e intolerancia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El trabajo elaborado fue satisfactorio debido a que se mantiene la emulsión sin problemas a la coalescencia cuando es adicionado el ácido salicílico, además de que el producto obtenido (crema de ácido salicílico) tiene una buena apariencia en su textura, también cumplió con los controles de calidad y parámetros que establecen las normas y controles de calidad para la elaboración de medicamentos. Los resultados obtenidos se encuentran dentro de los valores y rangos de aceptación.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2. FUNDAMENTOS

2.1 LA PIEL.

La piel es un órgano complejo dinámico con muchos tipos de células y estructuras especializadas que tienen múltiples acciones cruciales para la salud y la supervivencia. Uno de los órganos más grandes y versátiles, la piel, proporciona diversas funciones únicas.

- 1) Protege a las células más profundas del ambiente (es decir, de la desecación; lesiones químicas y mecánicas, invasión microbiana, micótica, parasitaria; efectos dañinos de la luz ultravioleta).
- 2) Regula y ayuda a conservar la temperatura corporal.
- 3) Sirve como un órgano neurorreceptor en el control de diversos estímulos ambientales.
- 4) Procesa sustancias antigénicas que se le presentan.
- 5) Proporciona un adorno cosmético como un órgano con estructuras queratinizadas especializadas -pelo y uñas- que también tienen una función protectora.

Estas funciones pueden correlacionarse con estructuras y propiedades específicas de las regiones epidérmicas y dérmicas.

La piel tiene acción importante en la defensa inmunológica debido a las células de Langerhans que se encuentran en mitad de la epidermis, y que sirven como primera defensa periférica del sistema inmunológico. (1)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.1.1 ESTRUCTURA DE LA PIEL.

2.1.2 EPIDERMIS.

Esta constituido por epitelio escamoso estratificado ⁽²⁾.

En la epidermis pueden distinguirse dos zonas principales: una región interna de células hidratadas, viables denominadas capa malpighiana y otra externa de células desecadas, no viables, aplanadas, anucleadas, conocidas como estrato córneo. Se reconocen tres substratos de células vivas: las capas, basal, espinosa y granulosa. Estas tres capas representan etapas progresivas de diferenciación y queratinización de los queratinocitos vivos a medida que se mueven a la superficie de la piel para transformarse en estrato córneo. ^(1,3)

Las células basales, son las células germinales (células progenitoras)

Las células espinosas (estrato espinoso), se caracterizan por la presencia de queratina y desmosomas.

Las células granulosas, estas contienen múltiples gránulos basófilos grandes de queratonialina en el citoplasma. ⁽²⁾

La etapa final de queratinización – el cambio súbito de la capa granulosa al estrato córneo- se lleva a cabo por una diversidad de alteraciones degenerativas morfológicas y bioquímicas espectaculares incluyendo la degradación de organelos y núcleos celulares y por la aparición de una envoltura celular engrosada de células del estrato córneo que les proporciona la útil propiedad de resistencia extrema a la degradación por diversas sustancias químicas. ^(1,3)

Los organismos deben ser protegidos de su ambiente para sobrevivir. En el hombre la epidermis proporciona una gran parte de esta protección. La principal función de barrera reside en el estrato córneo no sólo retrasa con eficacia la pérdida de agua del medio interno sino también protege contra daño del ambiente evitando la entrada de sustancias tóxicas, alergénos y agentes infecciosos. ⁽¹⁾

2.1.3 Melanocitos y células de Langerhans.

Los melanocitos, son células dendríticas. Los melanocitos forman una red de células de la capa basal del estrato germinativo. Sintetizan los biocromos amarillos, rojos y pardos – melanina -. La melanina absorbe luz en un amplio espectro de longitudes de onda (200 a 2400 nm), sirviendo así como un filtro excelente contra los efectos cutáneos perjudiciales de la radiación solar ultravioleta. ^(1,2,3)

Las células de Langerhans, constituyen una pequeña proporción de células epidérmicas localizadas en la zona media del estrato espinoso. Se les atribuye un papel central como células presentadoras de antígenos. ^(1,2,3)

2.1.4 Unión dermoepidérmica.

Las estructuras situadas en la unión dermoepidérmica constituyen una unidad anatómica funcional que sirve para soldar la epidermis a la dermis subyacente. Está unión actúa como barrera para el movimiento de células inflamatorias y neoplásticas entre la dermis y la epidermis. ⁽¹⁾

2.1.5 DERMIS.

Es una capa de tejido conectivo de 1 a 4 mm de espesor situado por debajo de la epidermis. Una de sus funciones es la de dar soporte a la epidermis.

Esta capa se encuentra entre la epidermis y el tejido adiposo subcutáneo. Tiene muchas funciones, protege las estructuras más profundas de lesiones mecánicas, proporciona nutrición a la epidermis e interactúa con esta última durante la embriogénesis, morfogénesis y reparación de heridas y su remodelación. Proporciona a la piel su fuerza, elasticidad y suavidad.

A simple vista, la dermis es un tejido resistente, fuerte con propiedades viscoelásticas. Una matriz tridimensional de tejido laxo está compuesta de proteínas fibrosas como el colágeno y la elastina, que se encuentran incluidas en un gel amorfo de sustancia fundamental los glucosaminoglucanos. La matriz fibrosa dentro de la cual se entremezclan redes de vasos sanguíneos, nervios y conductos linfáticos. La dermis también contiene anexos epidérmicos, como glándulas sudoríparas y unidades polisebáceas, proporciona apoyo y protección a estas estructuras. ^(1,2)

2.1.6 FUNCIONES DE LA PIEL

La epidermis es impermeable al agua y a los electrolitos, por lo que permite la conservación del medio esencialmente acuoso (células corporales y líquido en los tejidos) en un ambiente atmosférico relativamente seco.

La piel, es una barrera física eficaz para la penetración de agentes infecciosos y la capa córnea presenta un ambiente inhospitalario para la mayor parte de los microorganismos. El efecto químico del sudor y el sebo, y la presencia de bacterias comensales, también ayudan a defender contra la infección por microorganismos virulentos. El efecto de barrera de la piel se pierde si se encuentra húmeda crónicamente o si su continuidad se destruye por un traumatismo. ⁽²⁾

La piel es la interface principal del cuerpo con el ambiente. Si bien funciona como una barrera para la función, también puede servir como una vía para que penetren medicamentos u otras sustancias químicas a la circulación. La absorción cutánea es el proceso por el cual una sustancia pasa por la superficie de la piel a su sitio de acción o a la circulación sistémica. La sustancia puede ser un fármaco o químico con fines terapéuticos o algún material extraño nocivo que entra en contacto con la piel. ⁽¹⁾

Función queratogena: Es un protector. La capa córnea esta constituida por queratina que es una proteína fibrosa y alargada del cual depende su elasticidad y flexibilidad, cualidades que aumentan con el agua. ⁽⁴⁾

Función sebácea: El sebo producto de las glándulas sebáceas, interviene en la lubricación de la piel y formación del manto ácido ya que está formada por ácidos grasos libres o combinados y colesterol, con propiedades fungicidas y germicidas. ⁽⁴⁾

2.2 Manifestaciones de las enfermedades de la piel.

La piel responde a la agresión de acuerdo a un número ilimitado de formas.

La inflamación aguda puede afectar a la epidermis y a la dermis. El enrojecimiento, calor local e hinchazón se hacen fácilmente aparentes en la piel, y el dolor y la hipersensibilidad suelen ser notables debido a su rica innervación. ⁽²⁾

Las lesiones intensas de la piel causan necrosis. La necrosis dérmica conduce a diferentes aspectos clínicos, que dependen de las estructuras afectadas y el grado de necrosis. Las alteraciones de la inflamación crónica en la piel son menos obvias, pero influyen en el engrosamiento de la epidermis, engrosamiento de la capa córnea (hiperqueratosis) y fibrosis dérmica. ⁽²⁾

La más importante modificación de una lesión tiene que ver con cualquier cambio en los componentes de la epidermis. La epidermis palpable y de mayor espesor (acantótico) y/o la de mayor superficie (hiperqueratótico). En el otro lado la epidermis más dañada (lagrimeo, encostramiento) o liso no perceptible (erosión, ulceración). El más importante de los cambios depende de la escala y los comportamientos de la epidermis, o estrato córneo. ⁽³⁾

Además de las respuestas generales a la agresión, la piel muestra una gran diversidad de alteraciones específicas como son:

- Hiperplasia de queratinocitos (engrosamiento de la epidermis), Acantosis, se observa una placa elevada con engrosamiento difuso o localizado (pápula).
- Aumento en la velocidad de maduración de los queratinocitos (engrosamiento de la capa córnea), Hiperqueratosis, se observa escalas plateadas superficiales.
- Aumento de la velocidad de maduración de los queratinocitos con desprendimiento prematuro (células nucleadas en la capa córnea), Paraqueratosis, no se observa ningún tipo de lesión, estas respuestas, en diversas combinaciones, producen las alteraciones histológicas que se observan en las distintas enfermedades de la piel. ⁽²⁾

La clasificación de las enfermedades de la piel presenta muchas dificultades porque no es posible establecerla con base en la etiología. Ciertamente, algunas enfermedades son causadas de forma visible por un agente infeccioso, y otras tienen un factor genético determinante (genodermatosis). Sin embargo, en su mayor parte, casi todas las enfermedades de la piel no tienen una causa conocida y su patogénesis es oscura. Como la patología de otros órganos, se utiliza una clasificación que es básicamente descriptiva. ⁽⁵⁾

2.2.1 LESIONES DE LA PIEL.

La observación y descripción de lesiones de la piel son importantes porque ciertos tipos son característicos de algunas enfermedades. La distribución de las lesiones que se observan en cualquier enfermedad de la piel es importante. El exantema localizado suele indicar causa local o localizada. Algunas enfermedades

(por ejemplo, eccema atópico) afectan de manera característica los pliegues de flexión, en tanto que otras se encuentran en la superficie de extensión. ⁽⁵⁾

El comentario de cualquier enfermedad en la piel debe incluir una descripción de la distribución del exantema y las características individuales de sus lesiones.⁽⁵⁾

En el examen de la piel hay que anotar y considerar seis características básicas de cualquier lesión cutánea: El tamaño, el color, la consistencia, la configuración o forma, la distribución o expansión y las características superficiales. ^(3, 6)

Los tipos de lesiones que se presentan son:

Máculas: Se presentan como un pequeño cambio de color en el área y no es palpable.

Pápulas: Es una lesión menor pero que ya es palpable.

Nódulos: Es un alargamiento de las pápulas en tres dimensiones, largo, ancho y alto.

Placas: Es un alargamiento de las pápulas en dos dimensiones, largo y ancho.

Vesículas: Es una pequeña ampolla de menos de 1.5 cm de diámetro.

Pústulas: Es una vesícula con núcleo de neutrofilos. ^(3,6)

2.2.2 Alteraciones de la queratinización.

Los trastornos de la queratinización suelen caracterizarse por alteraciones epidérmicas obvias como fisuras, escamas o engrosamiento del estrato córneo. Se supone que los trastornos inflamatorios, si existen, son secundarios a la alteración de la epidermis. ⁽¹⁾

La célula epidérmica atraviesa por una serie de transformaciones celulares de queratinización, estas células constituyen el proceso de la queratinización, cuyos productos de secreción son los elementos celulares muertos, impermeables y desprendibles, constituidos por una cáscara de prótidos (queratina) y un contenido de lípidos, en continua eliminación. Si esta función se altera, lo que puede ocurrir por múltiples causas externas o internas; la textura, los relieves y los reflejos de la piel se verán alterados, por simples imperfecciones o verdaderas enfermedades de naturaleza y gravedad muy diversa. ⁽⁵⁾

Las alteraciones de la epidermis se limitan a cuatro estados anatómicos-clínicos: La hipertrofia, la atrofia, la paraquetosis y la disqueratosis. ⁽⁵⁾

2.2.3 Hiperqueratosis.

La hiperqueratosis es la hiperplasia de los elementos de la capa córnea y la queratosis. Si bien puede acompañar a una gran variedad de procesos cutáneos (eccema, liquen, psoriasis, tuberculosis), también pueden presentarse pura o por lo menos predominando hasta caracterizar algunos cuadros clínicos (hiperqueratosis esenciales). ⁽⁵⁾

Se presentan difusas o circunscritas: en el primer caso, que responden por lo general a estados distróficos, se generalizan u ocupan zonas extendidas o son regionales. En el segundo, las lesiones son pequeñas, únicas o en escaso número, casi siempre benignas. Cualquiera que sea su extensión puede ser congénita o adquirida. ⁽⁵⁾

2.2.4 Hiperqueratosis difusa o regionales.

Se caracteriza por descamación pulverulenta, furfurácea o laminar o por el desarrollo de una caparazón que en los casos extremos llega a hacerse incompatible con la vida. La piel esta seca, áspera, sus secreciones disminuidas. Los folículos pueden estar particularmente afectados acompañando a la alteración general, o bien con exclusividad.

Se presentan generalizadas a casi la totalidad de la piel o en placas diseminadas más o menos extendidas. En plantas y palmas forman plantillas gruesas, duras de aspecto céreo, o escamas grandes y adherentes asentando sobre una base congestiva o de color normal, o en pequeños focos múltiples en las palmas llamandose entonces queratosis punteada o paraqueratosis. ⁽⁵⁾

Dentro de la hiperqueratosis difusa o regional se encuentra:

- La querosis.
- La pitiriasis del cuero cabelludo
- La ictiosis.
 - Ictiosis adquirida.
 - Ictiosis vulgar.
 - Ictiosis recesiva.
 - Ictiosis laminar.
- Los estados ictiosiformes.
 - Las queratodermias simétricas palmo-plantares esenciales.
 - Focal (Queratosis)
 - Difusa (queratodermias sintomáticas).
 - Las formas foliculares o foliculosis.
 - Queratosis folicular (Enfermedad de Darier).
- Las pitiriasis rubra pilosa.
- La poliqueratosis congénita.
- Hiperqueratosis foliculares y para foliculares (Enfermedad de kyrle).

-
- Hiperqueratosis acral.
 - Dermatitis acantolítica (Enfermedad de Grover)
 - Dermatitis papulosa negra.
 - Acantosis nigricans.
 - Poroqueratosis.
 - Queratosis focales.
 - Callos callosidades y verrugas.
 - Queratosis arsenical.
 - Queratosis del climaterio.
 - Formas hereditarias. ^(1,3,5)

2.2.5 Dermatitis (eccema).

Dermatitis y eccema son términos sinónimos utilizados para referirse a un patrón de reacción de la piel que incluye de manera predominante la epidermis. Las lesiones primarias consisten en pápulas, máculas eritematosas y vesículas, que pueden confluir y formar placas. ^(2,6)

2.2.6 Dermatitis crónica.

Clinicamente la dermatitis crónica se ve como pápulas o placas escamosas; las marcas de la piel tienden a acentuarse, en particular cuando se rasca constantemente. Esta última característica se conoce como liquenificación (alteración de la queratinización). Histológicamente, la epidermis está engrosada; esta acantosis se acompaña de aumento de la actividad mitótica de las células epidérmicas. Se encuentra alterada la queratinización, pero no sólo está engrosada la placa de queratina (hiperqueratosis), sino que en algunos sitios se conservan los núcleos, en trastorno denominado paraqueratosis. ^(2,3)

2.2.7 Queratosis seborrética.

La queratosis seborrética, o verruga seborrética es uno de los tumores más comunes del adulto, su frecuencia aumenta con la edad y pueden ser muy numerosas en algunos individuos de edad avanzada. Es un tumor benigno de la epidermis constituido por la proliferación de células de aspecto basaloides.

La aparición de la lesión es característica: una o varias placas de color café claro o muy oscuro, de superficie verrugosa con queratina de aspecto grueso que se desprende fácilmente con el raspado. Las lesiones varían de tamaño de 1 a 2 mm a 3 o 4 cm, y predominan en la cara y en el tórax, aun cuando pueden aparecer en otras regiones, con excepción de palmas y plantas.

La dermatitis seborrética puede aparecer durante la lactancia afectando el cuero cabelludo (costra láctea), cara o ingule ^(4,5,6)

2.2.8 Consideraciones previas al tratamiento.

Antes de instituir la terapéutica definitiva, es necesario realizar un diagnóstico o el diferencial más o menos seguro. Ello requiere una o más pruebas, incluyendo preparaciones con hidróxido de potasio, una de Tzanck, tinción de Gram, cultivo de lesiones o biopsia de la piel. Pueden ser útiles algunas pruebas seleccionadas en suero y orina. A menos que el diagnóstico sea aparente con facilidad, es mejor posponer el tratamiento en tanto no se conozcan los resultados de dichos estudios, de tal manera que las alteraciones morfológicas que resultan de terapéutica inespecífica no oculten el diagnóstico.

Por desgracia, muchos trastornos dermatológicos sólo responden de manera gradual al tratamiento. En ocasiones los pacientes se quejan de que el

manejo fue incorrecto, cuando de hecho la terapéutica fue apropiada pero no se continuo por el tiempo necesario para originar una respuesta favorable. ⁽¹⁾

2.3 TERAPÉUTICA TÓPICA.

La piel es la interface principal del cuerpo con el ambiente. Si bien funciona como una barrera para la función, también puede servir como una vía para que penetren medicamentos u otras sustancias químicas a la circulación. La absorción cutánea es el proceso por el cual una sustancia pasa por la superficie de la piel a su sitio de acción o a la circulación sistémica. La sustancia puede ser un fármaco o químico con fines terapéuticos o algún material extraño nocivo que entra en contacto con la piel.

La piel actúa como barrera porque evita que sustancias químicas y otras nocivas penetren al cuerpo en tanto que conservan el medio homeostático de células viables justo milímetros debajo de la piel. El efecto de barrera puede ser benéfico pero puede interferir con el tratamiento porque la barrera también inhibe la absorción de agentes farmacológicos.

Los agentes aplicados en forma tópica pueden absorberse con mayor facilidad cuando esta dañada la barrera cutánea. Esta función también se afecta por el grado de hidratación de la piel. ⁽¹⁾

La terapéutica local es la más utilizada aunque no la única forma y es importante conocer las diversas formas en que podemos aplicar un medicamento en la piel. ⁽⁴⁾

Las sustancias tópicamente pueden actuar por los siguientes mecanismos:

1. Destruye al agente causal o evitando su multiplicación: Bactericidas, antimicóticos, parasiticidas (sulfato de cobre, benzoato de bencilo).
2. Por su acción antiinflamatoria: corticoesteroides.
3. Efectos sintomáticos: antipruriginosos.
4. Acción emoliente o hidratante: vaselina.
5. Acción protectora: filtro solar.
6. Acción reductora: alquitrán de hulla.
7. Acción queratoplástica: favorece la queratopoyesis: ácido salicílico al 1 - 2 %.
8. Acción queratolítica: disuelve la queratina, ácido salicílico al 3 % en adelante.
9. Destrucción química: ácido tricloroacético.
10. Retardo en la multiplicación celular: podofilina.
11. Regulador de la hipersecreción sebácea: azufre.
12. Acción anhidrótica: talco, cloruro de aluminio. ⁽⁴⁾

Los fármacos dermatológicos comprenden sustancias para aplicación local.

Un aspecto singular de la farmacología es la accesibilidad de la piel para el diagnóstico y el tratamiento. Los fármacos terapéuticos pueden llegar a los queratinocitos epidérmicos, así como a las células inmunocompetentes en la piel que participan en la patogénia de enfermedades cutáneas. Los fármacos que se utilizan en el tratamiento de enfermedades cutáneas se pueden administrar por vía sistémica, aplicación por vía tópica o inyectar de manera directa en la dermis.

El tratamiento para la queratosis seborreica que es una lesión benigna se trata únicamente por motivos cosméticos. Los tratamientos deben ser conservadores y la escisión local sólo está justificadas cuando existan dudas acerca del diagnóstico. ⁽⁴⁾

2.3.1 Frecuencia de aplicación.

Existe poca información farmacocinética relacionada con las características óptimas de las dosis y respuesta de los medicamentos tópicos; los datos que existen pertenecen principalmente a corticosteroides pero pueden aplicarse de manera más general. Un estudio de pacientes con dermatosis que respondían con esteroides demostró que seis tratamientos al día no son más eficaces que tres. En otro estudio se observó que las aplicaciones una vez al día son tan eficaces, como las del fármaco tres veces al día. El uso de medicamentos sobre la piel hidratada durante toda la noche –Con oclusión o sin ella- también puede ser tan eficaz como las aplicaciones múltiples diarias.

Es obvio que el estrato córneo y grosor de la epidermis varía notablemente en los diferentes sitios del cuerpo (es decir, palmas de las manos comparadas con los genitales, o con los párpados). Como tal, es razonable esperar que la absorción cutánea y sistémica de algunos agentes aplicados en forma tópica aumente en áreas cuya barrera física es menor.

Es esencial tener cautela cuando se tratan grandes áreas de superficie de piel, en especial con técnicas oclusivas; en particular los lactantes y niños tienen una relación entre área de superficie y volumen mucho más alta que los adultos y en consecuencia tiene mayor riesgo.

Los medicamentos aplicados en forma tópica con frecuencia son caros, en especial cuando se prescriben en pequeños recipientes preparados en el comercio. En pacientes que utilizan grandes cantidades, como en la psoriasis generalizada o en la dermatitis tratada con corticosteroides tópicos, habrá ahorros importantes si estos fármacos se suministran en grandes envases preacondicionados.

El uso innecesario o sin control de fármacos puede evitarse mejor si se controla con rigidez la cantidad del fármaco que dispone el paciente. ⁽¹⁾

2.3.2 Factores en la absorción cutánea.

La absorción cutánea se afecta por muchos factores.

- 1) La absorción ocurre por difusión alrededor y a través de las células que constituye la piel. Hay cierta absorción a lo largo de los folículos pilosos o de los conductores sudoríparos. La colocación de un fármaco en la piel no significa automáticamente que llegue al sitio pretendido de acción terapéutica.
- 2) Sustancias como disolventes orgánicos, pueden dañar el estrato córneo y permitir la penetración fácil por dichas sustancias químicas.
- 3) El grosor de la piel y la permeabilidad de barreras son diferentes en distintas áreas.
- 4) Aplicando más cantidad de una sustancia se aumenta la cantidad absorbida. Sin embargo, el incremento se detiene cuando se satura la piel. La absorción sistémica también se incrementa si la concentración de una sustancia es más elevada y si se expone un área mayor del cuerpo.
- 5) La piel enferma no necesariamente es más permeable que la normal.
- 6) La piel ocluida o bien hidratada es más permeable que la piel no ocluida o seca.
- 7) El vehículo puede afectar la absorción del fármaco. De hecho se han desarrollado muchos medicamentos para absorberse de manera óptima con vehículos específicos. ⁽¹⁾

2.3.3 Queratolíticos.

Se denominaron queratolíticos a aquellas sustancias capaces de provocar caída de la capa córnea o reducir su espesor anormal (retrasar la queratopoyesis), ya que se trata de sustancias irritantes energéticas.

Los medicamentos queratolíticos se pueden clasificar en cuatro grupos:

- 1.- Ácidos aromáticos: Comprenden el ácido salicílico y el ácido benzoico.
- 2.- Fenoles y antranoles: Se refieren principalmente a la resorcina o resorcinol, crisarobina y alquitranes.
- 3.- Derivados del azufre: Incluye principalmente el azufre precipitado.
- 4.- Ureas: Que se ha introducido a últimas fechas. ⁽⁶⁾

2.3.4 Acción farmacológica.

Los agentes queratolíticos, son sustancias irritantes, se utilizan para reblandecer queratina y eliminar escamas, es decir tienen la propiedad de remover la capa córnea de la epidermis lo que los hace útiles en la hiperqueratosis.

El ácido láctico, ácido glicólico y ácido salicílico, se emplean para tratar múltiples erupciones cutáneas hiperqueratóticas y con descamación. El ácido salicílico puede ejercer un efecto solubilizante directo sobre el estrato córneo, con disolución del cemento intracélular, aumenta la eliminación de células del estrato córneo disminuyendo la adherencia de las células entre sí. ^(1,6)

El ácido láctico y ácido salicílico se aplican por vía tópica para tratar padecimientos cutáneos y verrugas hiperqueratóticas. Dichas sustancias en altas concentraciones provocan un verdadero proceso inflamatorio con eritema, e irritación, alguna exudación y edema intraepidérmico en el estrato de Malpighi,

seguida de un desprendimiento de la capa córnea. El uso prolongado de preparaciones de ácido salicílico en áreas grandes, especialmente en niños y sujetos con alteraciones renales y hepáticas, puede dar como resultado el salicilismo. La irritación es un efecto adverso frecuente si se utilizan concentraciones más altas. ^(1,6)

Los queratolíticos se utilizan con frecuencia en el tratamiento de psoriasis, ictiosis, verrugas, callosidades, callos y otras lesiones hiperqueratósicas. ⁽¹⁾

2.4 GLOSARIO

Ecrinas: Son glándulas sudoríparas anexas de la epidermis.

Apocrinas: Son glándulas apocrinas anexas que se encuentran principalmente en las axilas.

Desmosomas: Son células de fijación intercelulares desmosómicas y que tiene un aspecto de espinas que conectan a las células.

Escaras plateadas: Aspecto clínico de la hiperqueratosis.

Pápula: Lesión pequeña sólida. Más grande de 1 cm de diámetro, elevada sobre la superficie de la piel adyacente y por lo tanto palpable (por ej. Comedones o puntos blancos del acné).

Placa: Lesión grande, menor a 1 cm, elevada de superficie plana, es un alargamiento de las pápulas en dos dimensiones, largo y ancho: Los bordes pueden ser netos (por ej. Dermatitis eccesamota).

Vesícula: Lesión pequeña, llena de líquido mayor de 1.5 cm de diámetro, elevada sobre la superficie de la piel adyacente. Frecuentemente puede verse el líquido y las lesiones son translúcidas (por ej. Vesículas de la dermatitis por contacto).

Pústula: Vesícula con núcleo de neutrofilos, llena de leucocitos.

Nota: La presencia de leucocitos no significa que exista infección.

Liquenificación: Engrosamiento característico de la piel que se vuelve gruesa y firme a la palpación, con exageración de los pliegues cutáneos.

Erosión: Defecto epitelial que produce una interrupción de la continuidad de la superficie cutánea.

Excoriaciones: Erosiones lineales, angulares, que suelen cubrirse de costras y se producen por el rascado. (1,3,6)

2.5 CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS DE LOS COSMETICOS.

Se hace referencia a aquellos cosméticos que no contienen agentes activos específicos, es decir que constituyen los excipientes o vehículos de la terapéutica dermatológica. Pero que en cosmética pueden, además de mejorar la apariencia cutánea, ejercer por si una acción preventiva o correctiva. De cada tipo en particular, según su intención específica y también de aquellos que contienen sustancias activas que influyen definitivamente sobre la estructura y funcionalismo de la piel (medicamentos cosméticos). ⁽⁵⁾

El científico cosmético, debe considerar las características fisicoquímicas, tales como relación volumen fase oleosa respecto a la fase acuosa, la naturaleza de la fase continua, pH de la emulsión, tipo de emoliente utilizado, etc. ⁽⁷⁾

La composición esquemática de un cosmético incluye, total o parcialmente, los siguientes ingredientes:

Excipientes:

Sustancias activas.

Sustancias correctoras.

Sustancias conservadoras.

Colorantes.

Perfumes. ⁽⁵⁾

2.5.1 Excipientes.

Un excipiente o vehículo dermatológico de uso cosmético debe poseer el máximo de las siguientes condiciones:

1. Estabilidad frente a los agentes exteriores.

-
2. Composición constante.
 3. Carencia de propiedades tóxicas, irritantes y sensibilizantes.
 4. Afinidad con la piel, debiendo ser miscible con sus secreciones oleosas y acuosas.
 5. pH adecuado, de preferencia ácido o neutro.
 6. No reaccionar con las sustancias activas o medicamentos que incorpore.
 7. No poseer olor ni color desagradables, no manchar, y de preferencia que sea posible su eliminación por arrastre en agua.
 8. Ser flexible, de adecuada consistencia, untuosidad y permanencia, de modo que se extienda y contacte bien con la piel.
 9. Capacidad para incorporar medicamentos lipo e hidrosolubles de reacción ácida, neutra o alcalina.
 10. Capacidad para mantener o liberar la sustancia activa, según convenga.
 11. Ser hidrófilo (capaz de absorber agua).
 12. Ser eficaz sobre todos los tipos de piel, tanto alipicas como oleosas, deshidratadas como hidratadas. ⁽⁷⁾

2.6 EMULSIONES.

Las emulsiones son sistemas difásicas en los que un líquido esta disperso en otro líquido en forma de pequeñas gotas. Si la fase dispersa es el aceite y la fase continua, es una solución acuosa, el sistema se designa con el nombre de emulsión de aceite en agua. Inversamente, si la fase dispersa es agua o una solución acuosa y la fase continua es aceite o un material oleaginoso, el sistema se designa con el nombre de emulsión de agua en aceite. ^(8,9,10,11)

Funcionalmente el objeto de una emulsión es llevar a la piel tanto aceite como agua en una forma útil y agradable. El descenso de la tensión interfacial permite que una pequeña cantidad de producto cubra una zona extensa, aumente el contacto, penetración y la eventual absorción. ^(8,9,11)

2.6.1 Tensión interfacial.

Un agente con actividad superficial es aquel que da estabilidad principalmente ante un efecto superficial y una tensión interfacial en las fases límites. ^(9,11)

La tensión interfacial es la fuerza requerida para romper la superficie entre dos líquidos inmiscibles y es de interés en emulsionantes para bajar la tensión interfacial entre dos fases de una emulsión, una emulsificación facilitada. Con el valor aproximado a cero, la formación de la emulsión es espontánea. ^(9,11)

El emulsionante, su adición atiende directamente con las dos fases discretamente la interna y/o la externa. Además el resultado de la estabilidad de la emulsión influye directamente con:

- a) El grado de correspondencia del emulsionante y el aceite.
- b) La selección básica del emulsionante y
- c) La cantidad de emulsionante usado. ⁽¹¹⁾

Los puntos enunciados anteriormente son responsables de la estabilidad de una emulsión. ⁽¹³⁾

Las moléculas de emulgente se adsorben en el límite interfacial y se orientan de tal manera que los grupos hidrófilos se dirigen hacia la fase acuosa y los grupos lipófilos hacia la fase oleosa. ⁽¹²⁾

2.7 EMULSIONANTES.

El ingrediente esencial y característico de la emulsión es el emulsionante: en las emulsiones técnicas, como las fases aceite y agua, éste no es nunca un

constituyente simple, sino una mezcla, generalmente binaria, denominada complejo emulsionante. ^(10,11)

Los emulsionantes utilizados en farmacia responden a las exigencias que se le hacen a todos los coadyuvantes. Su indiferencia química y fisiológica juega en ello el papel más importante. Junto a los productos naturales ganan cada vez más importancia los productos sintéticos y semisintéticos. ^(13,14)

Las emulsiones son estabilizadas por los agentes emulsificantes para prevenir la coalescencia, la unión de pequeñas gotas dentro de gotas más grandes y últimamente dentro de una sola fase separable. El agente emulsificador (surfactante) junto con la concentración en la interfase entre la gota y la fase externa, proveen una barrera física alrededor de la partícula a coalescerse. ^(9,10,12)

Las sustancias empleadas como emulsionantes pueden actuar de manera distinta:

- Aumentando la viscosidad (gomas, mucílagos, arcillas coloidales, etc.).
- Por sus cargas eléctricas que favorecen la dispersión.
- Por su acción tensoactiva. ⁽¹⁰⁾

Existen sinergismo y antagonismos entre los diversos tipos de emulgentes que deben tenerse en cuenta y la estabilidad mediante la combinación cuando se intenta favorecer la dispersión de varios agentes emulsionantes. Como regla general los agentes asociados no deben tener cualidades antagónicas; la mezcla de un favorecedor del sistema agua/aceite con otro aceite/agua produce trastornos; una excepción es el uso de Spans, agua/ aceite, y Tweens, aceite/ agua; tampoco se combinarán aquellos de diferente carga. ^(10,11)

2.7.1 Acción de los emulsionantes.

Los tensoactivos (agentes activos superficiales) son sustancias dotadas de la capacidad de disminuir la tensión superficial o interfacial de los sistemas constituidos por líquido - vapor, líquido - líquido y líquido - sólido, que actúan aun en bajas concentraciones. Son de importancia farmacéutico, dermatológico y cosmético, ya que permiten la obtención de excipientes homogéneos hidrosolubles, de consistencia, untuosidad y pH adecuados con amplia capacidad de incorporar medicamentos que se aproximen mucho más que los vehículos clásicos al ideal teórico. ^(10,11)

La acción de estos compuestos es debida y se ejerce por varios mecanismos.

1.- Promoviendo la dispersión de una fase en otra. Las moléculas del emulsificante se absorben sobre la interfase de modo que su porción polar es atraída hacia la parte hidrófila y la no polar hacia la lipófila, originándose una capa monomolecular de cuya estructura depende la estabilidad de la emulsión.

2.- Promoviendo la dispersión de los líquidos acuosos sobre superficies libres o la impregnación y penetración de los mismos (por ejemplo en las capas superficiales de la piel) en la sustancia: acción humectante y penetrante (la última sería sólo un grado mayor de la primera).

3.- Facilitando la separación de la mugre de las superficies sucias. Tiene aquí importancia la atracción del agente y la suciedad con respecto a aquéllas, para que no se deposite, la adsorción del agente, el pH del sistema (alcalino es mejor), el poder solubilizante del detergente y la influencia de los electrólitos.

4.- Favoreciendo la formación de espumas, o lo contrario: acción espumante o antiespumante. Es muy difícil la diferenciación de cada una de estas propiedades, pues todos los tensoactivos las poseen en mayor o menor grado. ⁽¹⁰⁾

Los emulsionantes son tanto más activos cuanto más uniforme sea su capacidad de solvatare respecto a las fases hidrofílica y lipofílica.

La idoneidad del emulsionante depende de su tensoactividad, es decir de la capacidad de disminuir la tensión interfacial entre las fases inmiscibles, y de su comportamiento en la interfase entre las fases inmiscibles. ⁽¹⁰⁾

La influencia con el tipo de emulsionante usado esta relacionado con la cantidad de hidrofilia y lipofilia que posee, características expresadas para el emulsionante con referencia a una similitud. ^(11,12)

2.7.2 Selección de productos tensoactivos por medio del sistema.

La selección de un producto tensoactivo apropiado implica probar muchas materias. Una mezcla de dos productos tensoactivos con frecuencia resulta muy satisfactoria. Para ayudar a seleccionar los productos tensoactivos existe Un método de selección conocido como sistema HLB (balance hidrófilo-lipófilo).

El sistema HLB está basado sobre la norma de que todos los productos tensoactivos tienen tanto grupos hidrófilos como lipófilos en una molécula. El equilibrio entre estos grupos indica si el producto tensoactivo formará una emulsión de agua en aceite o una emulsión de aceite en agua. Además se ha encontrado que cada producto tensoactivo funciona mejor en un rango de HLB determinable, llamado el HLB requerido.

Se han asignado valores numéricos de HLB a la mayoría de los productos tensoactivos. Mientras más bajo es el valor de HLB, más lipófilo (soluble en aceite) es el material. Y mientras más alto es el valor de HLB, más hidrófilo (soluble en agua) es el material. Aquellos que tienen valores de HLB entre 10-11, tienen propiedades intermedias.

Cuando se combinan dos o más emulsionantes, se determina aritméticamente el valor del HLB de la mezcla, considerando la aportación que cada uno hace al HLB total de la mezcla. El mejor modo de hacer emulsiones es

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

usar dos emulsionantes, uno de bajo y otro de alto HLB. Por combinación de los dos en proporciones adecuadas, y muchos de los problemas de emulsión pueden ser resueltos.

Los emulsionantes Span generalmente se usan en combinación con los productos Tween.

El poder emulsionante de los tensoactivos activos no-iónicos es ilimitado y el formulador puede escoger cualquier ingrediente activo que necesite emplear sin verse limitado.

El hecho de que estos tensoactivos son del tipo no-iónico, significa que no reaccionan con ingrediente alguno, incluyendo vitaminas, antibióticos, ácidos débiles, álcalis, sales, electrolitos de muchos tipos. Asimismo, son compatibles con todos los tipos de emulsionantes iónicos, jabones y gomas que se puedan emplear.

Los emulsionantes Tween, solubles en agua, combinados con los productos Span, solubles en aceite, han sido por largo tiempo los tensoactivos standard empleados en la elaboración de cosméticos.

Su uso abarca desde emulsiones de aceites y parafinas que se emplean en la preparación de cremas y lociones hasta la solubilización de aceites esenciales.⁽¹⁴⁾

2.7.3 Clasificación de los agentes tensoactivos según sus cargas.

Para clasificar a los emulsionantes se acude a su comportamiento en el agua; casi todos se separan produciendo iones, otros no se ionizan. Por ejemplo,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

el estearato de sodio, tensoactivo aniónico, se ioniza para formar el catión Na^+ y el anión esteárico $\text{C}_{17} \text{H}_{35} \text{COO}^-$.⁽¹⁰⁾

Tomando como criterio la existencia y el signo de las cargas eléctricas en el grupo hidrófilo, tenemos la siguiente clasificación en:

- | | | |
|-------------|---|------------------------|
| 1. Iónicos | } | aniónicos (negativos) |
| No iónicos. | | cationicos (positivos) |

2. Anfóteros. ^(10,11)

Clasificación química de los agentes tensoactivos.

La clasificación tan extendida de los cuerpos tensoactivos, según la carga eléctrica, presente, desde el punto de vista químico, el inconveniente de incluir en una misma categoría a cuerpos de estructura fundamentalmente distinta. Por ello, Nethol ensaya una clasificación según la función química de cada sustancia, respetando así su estructura química original y asignando a los procesos industriales posteriores (tales como la sulfonación, esterificación, etc.) un valor secundario o de subgrupo. Dicha clasificación nos informa, además de la composición química de algunos productos comerciales.⁽¹⁰⁾

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

CLASIFICACIÓN DE ACUERDO A SU COMPOSICIÓN QUÍMICA DE LOS TENSOACTIVOS

1. HIDROCARBUROS SULFONADOS

A) Acíclicos:

Octilsulfato de sodioTergitol 08
 Tetradecilsulfato de sodio Tergitol 4
 Tetradecilsulfato de trietanolamina.. Tergitol 4T
 Heptadecilsulfato de sodio Tergitol 7
 Dioetilsulfato de sodio Tergitol P28
 Etil-5 exene-4 sulfato de sodio..... Tergitol EH

B) cíclicos:

Isipropilnaftalensulfonato de sodioAerosol OS
 Butilbutoxidifenilsulfonato de sodio.. Areskleno
 Butoxidifenilsulfonato de sodio Areskap
 Butildifenilsulfonato de sodio Aresket
 Naftalendisulfonato de butilo y sodio ... Nekal

Pertenecen a este grupo el Nacconol NR, los Trirones, Pantomereses, etc. ⁽¹⁰⁾

2. ALCOHOLES

A) Monoalcoholes.

a) Normales :

Alcohol cetílico.
 Alcohol estearílico.
 Alcohol oleílico.

La cera lanette, el Alcohol de lana, colesterol y mezclas comerciales como el Tegin X.

b) Sulfonados:

Laurilsulfato de sodio Duponol C o texapon Z.
 Alcohol cetílico sulfatado Lanix WOW
 Alcohol estearílico sulfatado Igepon
 Alcohol oleico sulfatado

Laurilsulfoacetato de sodio..... Nacconol LAL
 o mezclas muy conocidas como la cera lanette SX, etc.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

- B) Dialcoholes polimerizados.
 a) Simples Carbowax.
 b) Esteres Monoesteres, diésteres
 C) Derivados Metoxipoliétilenglicoles ⁽¹⁰⁾

3. ACIDOS.

A) Monoácidos.

- a) Sales sódicas:
 Estearato de sodio.
 Palmíto de sodio
 Oleato de sodio.
 Alginato de sodio.
 Rianoleato de sodio.
 Ursolato de sodio.

b) Sales amínicas:

- de monoetanolamina.
 de dietanolamina.
 de trietanolamina.
 de dietilètilendiamina (sapamina)
 y amidas varias (Emcol 3160-S)

c) Monoestearato de polietilenglicol: Monolene

Monoestearato de glicerilo: Emulsión 14.

Monoestearato de glicerilo: (+ jabón): Tegin, Abracol G.M.S.

Monoestearato de glicerilo (+ sapamina): Tegavid, Abracol F.M.O.

Con polialcoholes (Sorbitol, Spans, Tweens monooleato de glicerilo: Abracol G.M.O.

d) La mayoría de los Emcoles pertenecen a este grupo:

- Aceite de oliva sulfonado.
 Aceite de ricino sulfonado.
 Aceite de almendras sulfonado.
 Dioctilsulfosuccinato de sodio.

B) Biácidos esterificados.

- Dihexilsulfosuccinato de sodio..... Aerosol OT
 Diamilsulfosuccinato de sodio..... Aerosol MA
 Disobutilsulfosuccinato de sodio..... Aerosol A
 Dioctilsulfosuccinato de sodio Aerosol IB ^(10,11)

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

2.7.4 Elección de vehículos cosméticos.

No sólo debe utilizarse al agente activo correcto cuando se eligen medicamentos tópicos, sino que ese debe también incorporarse en un vehículo apropiado. En trastornos inflamatorios agudos caracterizados por vesiculación o exudación, deben emplearse preparados acuosos, como apósitos húmedos, lociones aerosoles y cremas. La elección específica del vehículo depende del grado de efecto de resecamiento necesario. En trastornos más crónicos caracterizados por piel engrosada, liquenificada, formación de escamas y resequedad, pueden tener más ventajas los preparados a base de ungüentos para hidratar mejor la piel y permitir que aumente la penetración y el fármaco activo en las lesiones. ⁽¹⁾

Quando se elija un vehículo deben tomarse en cuenta una serie de factores que codifican:

- 1.- Características generales de la piel del paciente: Oleosa, seca, fina, gruesa, clara, morena, etc.
- 2.- La zona de la piel a tratar: Glabra o vellosa.
- 3.- Si presentara lesiones, el tipo de éstas: Hiperqueratósicas, secretantes, etc.
- 4.- El efecto que el vehículo pueda ejercer sobre el fármaco o sustancia activa que eventualmente contenga; por ejemplo hidrólisis, oxidación o combinación química.
- 5.- Inversamente, los que el fármaco ejerza sobre el vehículo; por ejemplo, ruptura de una emulsión.
- 6.- Cambios que ocurren en el vehículo luego de la aplicación sobre la piel; por ejemplo evaporación, oxidación.
- 7.- Influencia del vehículo sobre la acción del fármaco en la piel; por ejemplo, aumento de la penetración.

8.- Acción propia del vehículo sobre y en la piel: Emoliente, prevención de evaporación, protección, penetración, etc. ⁽¹⁰⁾

En general se puede considerar que cuando se desee una acción superficial se usarán vehículos anhidros poco penetrantes: hidrocarburos, lanolina, polietilenglicoles; los gels y mucilagos; las emulsiones tipo agua en aceite. En cambio, para acciones más profundas se emplearán: liposolventes y emulsiones tipo aceite en agua. Conviene recordar que los emulsificantes catiónicos se fijan más fuertemente sobre la queratina que los aniónicos. ⁽¹⁰⁾

2.7.5 CREMAS.

Las cremas son formas farmacéuticas semisólidas que contienen una o más sustancias activas disueltas o dispersas en una base untable. Los términos tradicionales pueden aplicarse a semisólidos que poseen una consistencia de relativa fluidez formulado como una emulsión agua en aceite (cold cream) o aceite en agua (crema). ^(8,9)

Las cremas, son emulsiones que contienen agua. Tienen propiedades detergentes, humectantes, emolientes y refrescantes y se usan también como cosméticos. Las emulsiones pueden ser agua en aceite o aceite en agua, como el linimento oleocalcareo y el cold cream que nos sirve también de base de muchos preparados para la piel seca: Xerosis, ictiosis neurodermatitis. ^(4,8,9)

A estas cremas podemos añadirle también sustancias activas: Acido salicilico, vioformo, antipirina (protector solar), agua oxigenada, etc. ⁽⁴⁾

2.7.6 Métodos de fabricación.

La calidad de una emulsión depende en gran medida de la tecnología empleada. Cuando menor sea la cantidad de partida, mayor tendrá que ser la energía en forma de cizalla que habrá de aportarse a la emulsión. Existe además toda una serie de interacciones entre la superficie del aparato agitador y la masa de la emulsión o entre la superficie fría o caliente del recipiente y su contenido.

Entre los pasos requeridos en la tecnología de las operaciones están tres.

- 1.- Emulsionar. Formación de una emulsión entre las fases acuosa y la oleosa.
- 2.- Homogeneización. Dispersión de la emulsión mediante la ruptura de los glóbulos de la fase interna hasta un tamaño de 10 a 20 micras
- 3.- Igualación. Reducción del tamaño de los glóbulos ya homogeneizados hasta que tengan un tamaño de unas 6 micras \pm 2 por medio de homogenizadores con circulación forzada. ⁽¹⁶⁾

2.8 HIPOALERGENESIDAD Y SUSTANCIAS HIPOALERGENICAS

Las observaciones clínicas y los estudios de laboratorio tienen un punto central en factores extrínsecos del acné mal cuidado. Kligman y Mills usan el término comedogénico en estudios con modelos animales y humanos. Ellos estudian la comedogenicidad histológicamente con producción de comedones en el canal auricular externo de un conejo y unos comedones subclínicos en la espalda de sujetos humanos voluntarios.

EL tema de comedogenicidad continua siendo de interés tanto a dermatólogos como a la industria que elabora productos de uso para la piel.

El modelo humano para evaluar las sustancias comedogénicas con descripción previa, se utiliza voluntarios adultos masculinos como blancos, las personas exhiben prominentes orificios foliculares y una tendencia a la formación de microcomedones, para su determinación se usa la técnica de biopsia folicular. El grado de hiperqueratosis folicular puede obtenerse por la técnica de la biopsia folicular no invasora.

Para realizar los estudios se utilizan 12 hombres adultos como blanco y 12 mujeres adultas para cada estudio.

Los datos generalmente se dan en series de evaluaciones comparativas en la humana indica la correlación válida existente entre la formación de microcomedones en la espalda del blanco masculino y el femenino. ⁽¹⁵⁾

La irritación y las alergias tienen la habilidad a iniciar una respuesta similar en la epidermis. En realidad, la irritación y la sensibilización tienen el potencial a trasladarse en el perfil de las actividades; la sensibilización también tiene propiedades irritantes. La diferencia en la situación está en la habilidad y la percepción a inducir una respuesta inmune específica con la memoria inmunológica. Por contraste la irritación cutánea es no inmunológica, reversible, es la reacción de inflamación local que induce a un edema y eritema seguido de uno solo o repetidas exposiciones cutáneas o a la química definida del sitio de la piel. Siendo imposible diferenciarlas clínicamente e histológicamente. ^(15,17)

Los queratinocitos se ponen en actividad en respuesta a una irritación o a la exposición de sensibilización. Específicamente a la serie de las citocinas, así como también a los metabolitos del ácido araquidónico y otros mediadores inflamatorios. La habilidad y participación de los queratinocitos es producir eficazmente una indicación de recubrimiento de las células de Langerhans y las

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

células T y propagar los efectos inmunes en el sitio de reacción dentro de eje central del sistema inmunológico de la piel. ⁽¹⁵⁾

2.8.1 Comedogenicidad.

La alteración primaria consiste en la formación de comedones o barros. Los comedones son comparativamente inofensivos inicialmente y accesibles al tratamiento cosmético, ya que la grasa retenida fluye en cuanto se abren los conductos excretores obstruidos. La erupción cutánea, esto es las pápulas y las pústulas o vesículas. Estas eflorescencias representan ya una forma transmisión hacia un proceso patológico de la piel con la consiguiente inflamación del tejido contiguo. ⁽¹⁶⁾

Cuando se evalúa la comedogenicidad potencial de un cosmético también deben tenerse en cuenta otros factores. Una vez que se ha identificado una sustancia potencialmente comedogénica en un producto, conviene valorar la concentración de esta sustancia y su potencial comedogénico cuando se combinan con otras sustancias.

Enseguida se incluye algunos ingredientes de cosméticos y su potencial comedogénico relativo. Se proporciona esta información para ilustrar los datos actualmente disponibles provenientes de numerosos estudios publicados, los que no siempre concuerdan en cuanto a comedogenicidad de una sustancia determinada. ⁽¹⁷⁾ **

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1: Potencial y/o grado comedogénico en las sustancias de los cosméticos

Sustancias	Potencial comedogénico **	Grado 0-5*
Acéite de linaza	Alto	
Acéite de oliva	Moderadamente alto	
Acéite de ajonjolí	Moderadamente alto	
Acéite de cacahuete	Moderadamente alto	
Acéite de Maiz	Moderadamente bajo	
Acéite de cartamo	Bajo	
Acéite de cacao	Alto	
Acido oleico	Alto	
Butil estearato	Moderadamente alto	
Metil oleato	Moderadamente baa	
Lauril alcohol	Bajo	
Isopropil miristato	Moderadamente alto	
Isopropil isostearato	Bajo	5
Acido esteárico	Bajo	5
Petrolato	Diversos informes: De bajo a alto	0
Acéite mineral	Diversos informes: De bajo a alto	0
Lanolina		
Acetilada	Moderadamente alto.	4
Etoxilada	Moderadamente alto	3
Anhidrada		2
Alcoholes de lanolina		2
Glicerina		0
Propilenglicol		0
Alcohol cetílico		3

La dermatitis se caracteriza por daño al estrato córneo sin fenómenos inmunológicos. La irritación puede atribuirse a la presencia de factores químicos con un pH excesivamente alto o bajo, a vehículos volátiles que disuelven el sebo protector.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La dermatitis alérgica por contacto, es un fenómeno inmunológico. Los casos más frecuentes de dermatitis alérgica, son inducidos por cosméticos, fragancias y sustancias conservadoras.

Por ejemplo un conservador basado en parabenos en baja concentración puede permitir a las personas sensibles al parabeno usar bases de maquillaje e hidratantes que contengan parabenos así como sobre una piel intacta sin dermatitis.

Cuando se aplica a una piel maltratada, cualquier cosmético facial puede provocar dermatitis irritativa por contacto. ⁽¹⁷⁾

2.8.2 Estudios realizados a dos de las sustancias para comprobar su comedogenicidad, debido a que son utilizadas como vehículo en cosmetología y dermatología.

La lanolina es una mezcla compleja de sustancias derivadas de la secreción de las glándulas sebáceas de las ovejas, estas han sido usadas por siglos como un medicamento y humectante, pero estos pocos logros notables, en años recientes entre el público general y no dermatólogos lo han considerado como un alérgeno.

2.8.2.1 Estudio realizado por SH. Wakelin y col. Y el Departamento ocupacional y dermatitis de contacto. St. John's del Instituto de Dermatología de Londres.

El estudio se llevo a cabo en un periodo de 1982 a 1996, se analizó la frecuencia de alergenidad en las diferentes formas o presentaciones de la lanolina. La población testigo utilizada fue de 24,449 pacientes, una serie estándar del 30%, se utilizaron alcoholes de ceras de la lanolina, el medio proporciona una sensibilización anual a los alergenos de 1.7% (rango de 0.9 a 2.3%), es una constante relativa sobre un periodo de 15 años. La edad media de los alcoholes de ceras de la lanolina entre la población alérgica es de 48.3 años comparada con 38.1 de los parches de la población testigo, es decir ($p < 0.0005$). Esto no significa diferencia en eccema atópica, ya que se mantiene estática tanto para grupos alérgicos como los no alérgicos.

Se observa una declinación en la proporción de alergenidad de la lanolina en los testigos seriados entre 1983 y 1992. Esto demuestra el constante descubrimiento entre una población de alto riesgo, existe una baja incidencia de alergenidad a la lanolina como fueron descubiertos en los parches testigos, con un extenso alcance de importancia. ^(18, 23)

2.8.2.2 Otro estudio realizado es con las formulaciones de petrolatos para la administración tópica.

El estudio fue realizado con niños entre 16 y 24 meses de edad, se estudiaron los problemas cutáneos asociados con el uso del pañal, así como la facilidad de aplicación de la capa protectora en el área del pañal determinando el impacto en la superficie de la piel, ya que no debe de provocar irritación alguna.

Los resultados obtenidos en el estudio realizado fueron. En el uso normal es efectivo como vehículo en las formulaciones a partir de petrolatos para uso sobre la piel. Dentro del contexto de uso de pañal, reduce la abrasión y puede tener un rol importante para proteger la integridad del estrato córneo y por lo tanto

contribuye significativamente para reducir la irritación severa y dermatitis asociada con el uso del pañal.

Los estudios han demostrado, que es favorable como vehículo para la administración continua de formulaciones dermatológicas para la piel, reduciendo la prevalencia y la severidad de los problemas dermatológicos (la irritación y la dermatitis de contacto) comúnmente asociados con el uso del pañal. ^(19, 24)

2.9 CARACTERÍSTICAS DEL ÁCIDO SALICÍLICO.

ÁCIDO SALICÍLICO.



$C_7H_6O_3$

P.M. = 138.1

DESCRIPCIÓN.- Blanco o incoloro, polvo cristalino blanco, con sabor ligeramente dulce, acentuadamente a acre.

SOLUBILIDAD.- Ligeramente soluble en agua, más soluble en etanol 96 % y en éter, escasamente soluble en cloroformo.

Constante de disociación. pka 3.0,13.4 (25°C).

Punto de fusión. 158° - 160° C.

ENSAYOS DE IDENTIDAD

B. Disolver alrededor de 30 mg en 5 mL de hidróxido de sodio 0.05 M, neutralizar si es necesario diluir a 20 mL con agua, 1 mL de solución muestra adicionar 0.5 mL de solución de cloruro de hierro (III) R I, produce un color violeta, si este no es producido adicionar 0.1 mL de ácido acético 5 M.

Claridad y color de la solución.

Disolver 1 g en 10 mL de etanol 96 %. La solución resultante es clara.

Color de la solución.

Usar tubos incoloros e idénticos, transparentes, de vidrio neutro con una base y un diámetro de 15 a 25 mm. Comparar con 40 mm de agua o el solvente o de la solución de referencia. Examinar las columnas de líquido difundiendo luz directa con una perspectiva vertical a los tubos Y de igual manera al fondo de los tubos.

METALES PESADOS. 1 a 2 ppm.

Disolver 2g en 15 mL de etanol 96% y adicionar 5 mL de agua. A 12 mL de la solución resultante debe cumplir con los límites de 1- 2 ppm.

CLORUROS. 5 ppm.

Disolver 2.5 g en 50 mL de agua destilada y hervida, enfriar y filtrar. (Solución A).

Diluir 10 mL de solución A, con 15 mL de agua, la solución resultante debe cumplir con los límites de cloruros (5 ppm).

SULFATOS. 10 ppm

A 15 mL de solución A debe cumplir con los límites de los sulfatos (10 ppm).

PERDIDA AL SECADO.

Poner a peso constante en un desecador, no debe perder más del 0.5 % de peso. Usar 1 g.

CENIZAS DE SULFATOS. No más del 0.1 %

Usar 2 g.

VALORACIÓN.

Disolver 0.12 g en 30 mL de alcohol del 96% adicionar 20 mL de agua y titular con hidróxido de sodio 0.1 M, usar rojo fenol como indicador hasta obtener un color violeta rojizo. Cada mL de hidróxido de sodio es equivalente a 13.8 mg de $C_7H_6O_3$.

Función: Queratolítico, con propiedades bacteriostáticas y fungicida.

**PLANTEAMIENTO
DEL
PROBLEMA**

3.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Debido a que el ácido salicílico es un agente queratolítico y es usado en el área de la Dermatología a una concentración mayor del 2%, para los tratamientos específicos de queratolisis. Al ser las cremas las que tienen una gran aceptación dermatológica en el mercado, en el presente trabajo se pretende reformular una crema que sea estable ante la presencia de ácido salicílico a concentraciones mayores del 2% para dar un tratamiento hipoalérgico más rápido y eficaz.

OBJETIVOS

4.0 OBJETIVOS.

GENERAL.

- Realizar la reformulación de una crema hipoalergénica con ácido salicílico de concentración mayor al 2%.

ESPECIFICOS.

- Caracterización del ácido salicílico.
- Estudios de compatibilidad de los excipientes utilizados.
- Realizar los cambios necesarios de los excipientes que componen la crema a elaborar.
- Fabricar lotes con diferentes concentraciones de ácido salicílico, al 5%, 8% y 15 %.
- Determinación cuantitativa del ácido salicílico en las cremas.

**HIPOTESIS
DE
TRABAJO**

5.0 HIPÓTESIS DE TRABAJO.

La realización de una reformulación apoyada en una buena investigación bibliográfica ayudará a establecer las bases para proponer una reformulación y un proceso de fabricación adecuado para la elaboración de una crema de ácido salicílico con acción queratolítica que sea estable física y químicamente, la cual cumpla con las especificaciones para las que fue diseñada.

6.0 MATERIAL

- Mortero con pistilo.
- Frascos viales de vidrio transparente.
- Vasos de acero inoxidable.
- Vasos de precipitados.
- Termómetro.
- Espátula de acero inoxidable.
- Probeta.
- Bureta.
- Matraz Erlen meyer.
- Matraz volumétrico.
- Agitador de vidrio.
- Pipetas graduadas.
- Pipetas volumétricas.
- Papel pH.
- Placas para sílica gel.

6.1 EQUIPO

- Propela de acero inoxidable.
- Cámara de luz blanca.
- Estufa de estabilidad 20 °C, 40 °C.
- Lámpara de UV (366 – 254nm)
- Mezclador mecánico.
- Mezclador planetario y accesorios.
- Parrilla de calentamiento y agitación.

MARCA.

Caframo Wiarion ont.
CAISA
CAMAG
Caframo.
Erweka apparatebau.
Barnstaad/Thermolune.

6.2 INSTRUMENTAL

- Balanza analítica. OHAUS
- Balanza granataria. Metter PC 2000.
- Aparato Fhiser Johns. Fisher scientific. Company.
- Termómetro graduado -10°C a 200°C . Widder.

6.3 REACTIVOS

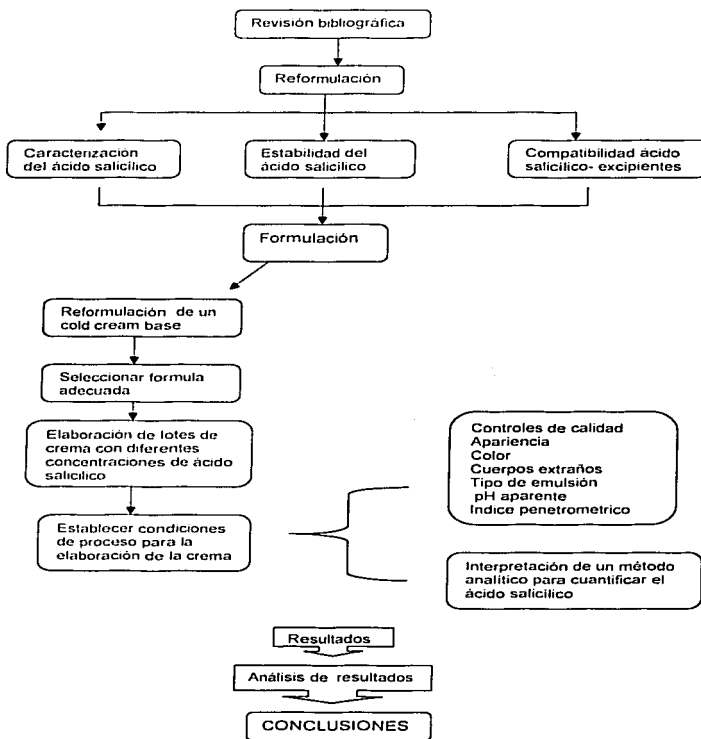
PUREZA

- Cloroformo. Grado reactivo.
- Tolueno. Grado reactivo.
- Ácido fórmico. Grado reactivo.
- Alcohol etílico. Grado farmacéutico.
- Éter sulfúrico. Grado reactivo.
- Acetato de etilo. Grado reactivo.

6.4 SUSTANCIAS (PRINCIPIO ACTIVO Y EXCIPIENTES UTILIZADOS EN LA ELABORACIÓN DE LA CREMA)

	PUREZA
• Acido salicilico.	Grado farmacéutico.
• Trietanolamina.	Grado farmacéutico.
• Alcohol estearílico.	Grado farmacéutico.
• Propilenglicol.	Grado farmacéutico.
• Alcohol cetílico.	Grado farmacéutico.
• Lanolina.	Grado farmacéutico.
• Acido esteárico.	Grado farmacéutico.
• Vaselina líquida.	Grado farmacéutico.
• Metilparabeno.	Grado farmacéutico.
• Propilparabeno.	Grado farmacéutico.
• Tween 80.	Grado farmacéutico.
• Span 60.	Grado farmacéutico.
• Sorbitol.	Grado farmacéutico.
• Agua destilada.	

7.0 PROCEDIMIENTO



8.0 METODOLOGÍA

8.1 REFORMULACIÓN.

a) Revisión bibliográfica: Se realizó la búsqueda bibliográfica de las propiedades, fisicoquímicas, estabilidad, tanto del principio activo así como de todos los demás componentes de la formulación, actividad terapéutica y métodos de cuantificación.

b) Caracterización física: Es la parte experimental donde se realizan las pruebas del principio activo para describir sus propiedades como son el aspecto, color, olor, solubilidad, punto de fusión y pH, forma y tamaño de la partícula. Las pruebas se realizan de acuerdo a las técnicas descritas a continuación.

- Aspecto, color, olor: Son métodos no oficiales. La realización de estas pruebas es a través de la observación visual y por el olfato.⁽⁸⁾
- Solubilidad: La prueba se realizó a una temperatura de 25 ° C en la cual se tiene una parte de ácido salicílico en un volumen determinado, esta propiedad se expresa en términos de cantidad aproximada en volumen de disolvente por una parte de sustancia.⁽²¹⁾
- Punto de fusión: La prueba se realizó con el aparato de Fisher Johns.⁽⁸⁾
- pH: Esta prueba se realiza por medio de una disolución al 5% en agua y se midió el pH con un potenciómetro.⁽⁸⁾

- Tamaño de la partícula: se determina por el método directo, microscopio óptico.

- Forma de la partícula: se determina por el método directo, microscopio óptico.

c) Estabilidad: para realizar la prueba al ácido salicílico se le adicionaron diferentes soluciones al 10%, las soluciones utilizadas para realizar el estudio fueron: Agua destilada, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico/zinc y peróxido de hidrógeno, este último al 30%. También se llevo a cabo con luz blanca y a temperaturas de 25°C y 40°C.

d) Compatibilidad: La compatibilidad se lleva a cabo colocando los excipientes con el principio activo en frascos viales de vidrio transparente, estos frascos son colocados a ciertas condiciones, temperaturas de 25°C , 40°C y luz blanca, por un tiempo de 98 días. Los muestreos se realizaron en los siguientes tiempos: el primero a ocho días, el segundo a 30 días y por último a 45 días. Los análisis efectuados en la toma de muestra fueron realizados por método cromatográfico en capa fina, para identificar las posibles degradaciones presentadas. ⁽²²⁾

Tabla 2: Excipientes utilizados en la prueba de compatibilidad. ^(23,24)

FUNCIÓN	EXCIPIENTE
Principio activo	Acido salicilico
Base	Lanolina Aceite mineral
Emulsionantes	Tween 80 Trietanolamina Sorbitol Span 60
Agente estabilizador	Alcohol cetilico Acido estearilico
Conservadores	Nipazol Nipagin
Humectante	Propilenglicol

El Propilenglicol además de su propiedad humectante actúa incrementando el efecto del conservador.

8.2 FORMULACIÓN

Tomando como apoyo los estudios de la reformulación sé continuo con la elaboración de las formulaciones tentativas primero de un cold cream base.

Tabla 3. Formulaciones tentativas de una crema base.

Componentes	Formulación	Formulación	Formulación	Formulación
	1	2	3	4
Lanolina	+	+	+	+
Aceite mineral	+	+	+	+
Acido esteárico	+	+	+	+
Alcohol cetílico	+	+	+	+
Trietanolamina	+	---	---	---
Sorbitol	---	+	---	---
Tween 80	---	---	+	+
Span 60	---	---	---	+
Nipagin	+	+	+	+
Niposol	+	+	+	+
Agua destilada	+	+	+	+

(+) Sustancias adicionadas.

(---) Sustancias omitidas.

Formulación 1. Formulación inicial.

Formulaciones 2,3 y 4. Formulaciones propuestas.

Formulaciones fabricadas para obtener mejor estabilidad de la crema y de la formulación aceptada proceder a optimizarla fabricando varios lotes.

Los nuevos lotes fabricados contienen ya el principio activo, las modificaciones efectuadas son con el fin de obtener una concentración fija, una mejor apariencia y una mayor estabilidad del producto final.

Tabla 4. Formulaciones de ácido salicílico, crema.

Componentes	Formulación 3	Formulación 3	Formulación 3	Formulación 3
	A	B	C	D
Ácido salicílico	5 %	8 %	8 %	15 %
Lanolina	+	+	+	+
Aceite mineral	+	+	+	+
Tween 80	+	+	+	+
Span 60	+	+	+	+
Acido esteárico	+	+	+	+
Alcohol cetílico	+	+	+	+
Nipagin	+	+	+	+
Niposol	+	+	+	+
Propilenglicol	---	---	+	+
Agua destilada	+	+	+	+

De los nuevos lotes elaborados se busca obtener una crema estable físico y químicamente ante la presencia del ácido salicílico. En la tabla 4 se proponen 4 formulaciones y de la formulación aceptada se utiliza para proceder a un escalamiento en la elaboración de lotes de 500 g.

8.3 Proceso de fabricación.

- 1.- Pesar _____ de nipagin y _____, colocarlos en un vaso de acero inoxidable, agregar _____ de agua destilada y calentar hasta una temperatura de _____, adicionar _____ de propilenglicol, mantener la temperatura indicada en °C.
- 2.- Pesar _____ de lanolina y _____ de aceite mineral, colocarlos en un vaso de acero inoxidable y calentar a una temperatura de _____.
- 3.- Pesar _____ de ácido esteárico y _____ de Span 60, colocarlos en un vaso de acero inoxidable y calentar a una temperatura de _____.
- 4.- Pesar _____ de ácido salicílico, colocarlo en el recipiente e ir adicionando el contenido del paso (1) y agitar manteniendo la mezcla a la temperatura de _____.
- 5.- A la mezcla obtenida del paso (4), adicionar el contenido del paso (2), mezclar y previamente adicionar _____ de Tween 80 calentado previamente y continuar mezclando.
- 6.- Finalmente el contenido del paso (5) adicionarlo al recipiente que contienen el contenido del paso (3) y mezclar a _____ rpm. Durante un tiempo de _____ minutos.

7.- Dejar enfriar unos minutos y volver a mezclar a la misma velocidad durante ____ minutos.

8.- Ya completamente frío se guarda en un recipiente sanitizado, especificando las condiciones de proceso empleadas en la fabricación.

9.- Proceder a realizar los controles correspondientes.

Lo controles de calidad se realizan con el fin de seleccionar la mejor formulación. Las pruebas de control realizadas fueron: Apariencia, color, cuerpos extraños, tipo de emulsión, pH y penetrabilidad.

8.4 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD.

- **Apariencia.** Se realiza por medio de observación visual.

Extender una porción de la emulsión sobre un papel glassine con ayuda de una espátula; no debe ocurrir separación visible de fases, en caso de que la emulsión contenga sustancias sólidas, ningún aglomerado o masas de polvo deberán observarse a simple vista.⁽²⁰⁾

- **Color.** La prueba se realiza por observación visual.

El color observado debe estar homogéneamente distribuido dentro de todas las superficies visibles.⁽²⁰⁾

- **Cuerpos extraños.** Fundir la forma farmacéutica en un baño de agua por el tiempo necesario y decantar la parte no soluble. Realizar la observación para detectar partículas extrañas o residuos en la emulsión.⁽²⁰⁾

-
- **Tipo de emulsión.** Colocar unas gotas de una solución colorante (azul de metileno) a una muestra de la emulsión. Si la emulsión total tiñe uniformemente, se trata de una emulsión O/W, pues la fase externa sería agua. La contraprueba se hace con un colorante liposoluble, con unas gotas de la solución oleosa de Sudan III. La coloración homogénea solo tendrá lugar en el caso de emulsión W/O pues el colorante liposoluble solo se puede definir en la fase oleosa continua. ⁽¹³⁾
 - **Penetrabilidad.** Se llena un vaso de 50 mL (diámetro 37 a 39 mm, altura 67 a 71 mm) con la emulsión a ensayar sin calentarla cuidando de que no queden atrapadas burbujas de aire, alisándose a continuación la superficie con ayuda de una espátula, la muestra ha de guardarse al menos 16 horas a 20 ° C, para realizar la determinación sirve una varilla de vidrio normalizada (masa 8.0 g, diámetro 4.5 mm, longitud 200 mm), que se deja caer sobre la emulsión desde 300 mm de altura a través de un tubo de vidrio colocado verticalmente sobre la muestra, (longitud 400 mm, diámetro 8 mm) y separado 2.3 mm de la muestra. Se calcula la profundidad de la varilla de vidrio al cabo de 5 seg. El valor medio de los resultados de al menos tres determinaciones en la misma muestra de emulsión se utiliza como base de la evaluación. ⁽¹³⁾
 - **pH.** En un vaso de precipitado de 100 mL colocar 50 mL de agua destilada, adicionar 1 g de muestra con una espátula, dispersar la emulsión durante 2 minutos y posteriormente determinar el pH con papel indicador. ⁽²⁶⁾
 - **Valoración de ácido salicílico.**

Pesar y disolver 1 g aproximado de muestra en una mezcla de 10 mL de etanol 96 ° previamente neutralizada con una solución de rojo de fenol y 10

TESIS CON
FALLA DE URGEN

mL de éter y titular con hidróxido de sodio al 0.1 M usando solución de rojo de fenol como indicador.

Cada mL de 0.1M de hidróxido de sodio es equivalente a 0.01381 g de $C_7H_6O_3$.⁽²⁷⁾

8.5 CONDICIONES DE PROCESO.

Con la formulación aceptada se procederá a obtener las condiciones del proceso apropiadas para su elaboración como son: temperatura de calentamiento, tiempo de mezclado y velocidad de mezclado, tomando como variable crítica la homogeneidad del producto con relación a la cantidad del principio activo. Para realizar estos pasos nos ayudaremos de un diseño factorial 2X2, se realizaron por triplicado para cada lote a fabricar.

A continuación se describe el diseño factorial 2X2 utilizado para establecer las condiciones del proceso de fabricación de crema de ácido salicílico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Diseño factorial 2X2 utilizado para establecer las condiciones de fabricación de la crema de ácido salicílico.

DISEÑO FACTORIAL A

		Temperatura de calentamiento °C	
		60°	80°
Velocidad de Agitación (rpm)	648	Lote A Concentración activo	Lote B del principio
	1080	Lote C Concentración activo	Lote D del principio

Se realiza por triplicado

DISEÑO FACTORIAL B

		Velocidad de agitación (rpm)	
		648	1080
Tiempo de Mezclado (min)	10	Lote E Concentración activo.	Lote F del principio
	25	Lote G Concentración activo.	Lote H del principio

Se realiza por triplicado

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

8.6 PARÁMETROS ANALÍTICOS DEL MÉTODO.

Los métodos analíticos se realizan con el fin de describir la secuencia de las actividades, recursos, materiales y parámetros que debe cumplir, para llevar a cabo el análisis de un componente específico de la muestra. ⁽²⁵⁾

Al igual que el control de calidad realizado es indispensable llevar a cabo los parámetros analíticos como son: linealidad, precisión, repetibilidad. Los cuales se realizan con el fin de determinar que cumplan realmente con los requisitos analíticos. ^(22, 25)

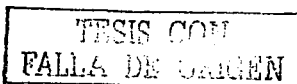
Linealidad: Habilidad para asegurar que los resultados obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática definida, son proporcionales a la concentración del analito, dentro de un intervalo determinado. ⁽²⁵⁾

Precisión: Es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales, cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea del producto o de una referencia. ⁽²⁵⁾

Repetibilidad: Precisión de un método analítico, expresado como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas por un solo analista, usando los mismos instrumentos y método. ⁽²⁵⁾

Linealidad del sistema.

Para la realización de la linealidad del sistema se procederá primero a la preparación de una solución stock.



A partir de dicha solución se tomo alicuotas para tener la concentración deseada.

1.- Pesar 3 g de ácido salicílico, transferirlo a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y aforar a la marca.

2.- De la solución anterior se tomo las siguientes alicuotas: de 4.0, 4.5, 5.0, 5.5 y 6.0 mL, y se transfirió a un matraz Erlen meyer de 125 mL.

3.- Proceder a realizar la titulación con la solución de hidróxido de sodio 0.1M.

4.- Se realizaron las pruebas por triplicado de cada alicuota.

Cada alicuota tomada representa el 80, 90, 100, 110 y 120 % respectivamente.

Tabla 5. Linealidad del sistema para la crema de ácido salicílico.

mg adicionados a partir de la solución	% concentración
120	80
135	90
150	100
165	110
180	120

Precisión del sistema.

Para llevar a cabo el método de precisión del sistema, realizar una solución stock de la cual se tomara una serie de 6 alicuotas.

1.- Pesar 3 g de ácido salicílico. Transferirlo a un matraz volumétrico de 50 mL., disolver y aforar a la marca.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.- De solución stock tomar 6 alícuotas de 2.5 mL cada una, la cual representa el 100 por ciento.

3.- Transferir las alícuotas a un matraz Erlen meyer y proceder a titular con una solución de hidróxido de sodio al 0.1M.

Tabla 6. Precisión del sistema para la crema de ácido salicílico.

mg adicionados A partir de la solución	% concentración
150	100
150	100
150	100
150	100
150	100
150	100

Linealidad del método.

Para llevar a cabo el procedimiento de la linealidad del método se realizaron pesadas individuales del principio activo (ácido salicílico) de concentraciones aproximadas a cada uno de los porcentajes manejados, las que se realizan por triplicado.

Las concentraciones con sus respectivos porcentajes trabajados son: En concentraciones de 120, 135, 150, 165 y 180 mg, que representan en porcentajes el 80, 90, 100, 110 y 120 por ciento respectivamente.

1.- Pesar el principio activo en concentraciones aproximadas de 120, 135, 150, 165 y 180 mg, y adicionar a un matraz Erlen meyer de 125 mL.

2.- A las pesadas anteriores del principio activo adicionar el placebo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.- Teniendo lo anterior se procede a realizar la titulación con una solución de hidróxido de sodio al 0.1M.

Tabla 7. Linealidad del método para la crema de ácido salicílico.

mg adicionados De p.a. + placebo	% concentración
120	80
135	90
150	100
165	110
180	120

Precisión del método.

La precisión del método se realizó con los lotes elaborados previamente. Cada valoración se realiza por triplicado.

Este procedimiento se lleva a cabo mediante el método de valoración indicado en farmacopea Británica, para comprobar que la concentración de principio activo presente en el producto elaborado este dentro del rango establecido.

Procedimiento.

Pesar y disolver 1 g aproximado de muestra en una mezcla de 10 mL de etanol 96 ° previamente neutralizada con una solución de rojo de fenol y 10 mL de éter y titular con hidróxido de sodio al 0.1 M utilizar una solución de rojo de fenol como indicador.

Cada mL de 0.1M de hidróxido de sodio equivale a 0.01381g de $C_7H_6O_3$.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

9.0 RESULTADOS

9.1 REFORMULACIÓN.

- Revisión bibliográfica.
- Caracterización del ácido salicílico. En la tabla 8 se muestra los límites y resultados obtenidos en la caracterización del ácido salicílico.

Tabla 8. Resultados de la caracterización del ácido salicílico.

ANÁLISIS	LÍMITE	RESULTADOS
DESCRIPCIÓN	Polvo cristalino blanco	Polvo cristalino blanco
COLOR	Blanco o incoloro	Blanco
SABOR	Ligeramente dulce	Ligeramente dulce
OLOR	Acentuadamente a acre	Picante.
SOLUBILIDAD	Ligeramente soluble en agua Soluble en etanol 96 ° Soluble en éter	Ligeramente soluble en agua Soluble en etanol 96° Soluble en éter
PUNTO DE FUSIÓN	158° - 160 °	145 ° -150 °
METALES PESADOS	1 - 2 ppm	1.5 ppm
CLORUROS	5 ppm	4 ppm
SULFATOS	10 ppm	8 ppm
CENIZAS DE SULFATOS	No más del 0.1 %	0.08 %

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Estabilidad : Los resultados de los estudios de estabilidad del ácido salicílico a las diferentes condiciones de temperatura, luz blanca y en solución acuosa se muestran en las tablas 9 y 10.

Tabla 9. Resultados de la estabilidad del ácido salicílico a las condiciones de luz y temperatura.

Luz blanca Días	Temperatura °C	Resultados
8	25 40	Sin variación
23	25 40	Sin variación
53	25 40	Sin variación
98	25 40	Sin variación

Tabla 10. Resultados de la estabilidad en solución acuosa del ácido salicílico.

Sustancia en solución	Concentración	Prueba	Resultados
Agua	100%	Blanco	Sin cambio
Acido clorhídrico	10%	pH ácido	Sin cambio
Hidroxido de sodio	10%	pH básico	Sin cambio
Acido clorhídrico/ Zinc	10%	Reducción	Sin cambio
Peróxido de hidrogeno	30%	Oxidación	Sin cambio

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- **Compatibilidad:** Los resultados obtenidos en la compatibilidad de los excipientes con el principio activo y a diferentes condiciones durante un tiempo de 98 días se describen a continuación en la tabla 11.

Tabla 11. Resultados de la compatibilidad del ácido salicílico con los excipientes

FUNCIÓN	EXCIPIENTE	RESULTADOS
Base	Lanolina	+
	Aceite mineral	+
Emulsionantes	Tween 80	+
	Trietanolamina	+
	Sorbitol	+
	Span 60	+
Agente estabilizador	Alcohol cetílico	+
	Ácido esteárico	+
Conservadores	Nipasol	+
	Nipagin	+
Humectante	Propilenglicol	+

(+) Compatibilidad

() Incompatibilidad

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

9.2 FORMULACIÓN.

Tabla 12. Formulaciones tentativas de una crema base.

Componentes	Formulación 1 %	Formulación 2 %	Formulación 3 %	Formulación 4 %
Lanolina	5	5	5.6	5.6
Acete mineral	12.3	12.3	13.5	13.5
Acido esteárico	9.4	9.4	10.3	10.3
Alcohol cetílico	1.5	1.5	1.5	1.5
Trietanolamina	1.5	---	---	---
Sorbitol	---	11	---	---
Tween 80	---	---	12	6.0
Span 60	---	---	---	6.0
Nipagin	0.14	0.14	0.15	0.15
Niposol	0.046	0.045	0.05	0.05
Agua destilada cbp	100	100	100	100

Formulación 1: Formulación inicial.

Formulaciones 2, 3 y 4 formulaciones tentativas.

Formulación 1: Esta base es estable, homogénea, pero al combinarse con el ácido salicílico se rompe la emulsión, por lo que no es recomendable para la formulación final.

Formulación 2: La emulsión no se lleva a cabo, el sorbitol no es un buen emulsificador para este tipo de emulsión. Se rechaza.

Formulación 3: La emulsión es estable, homogénea, de consistencia suave, es aceptada.

Formulación 4: La emulsión es estable, homogénea, de consistencia suave, es aceptada.

De las cuatro formulaciones fabricadas y considerando los resultados obtenidos se rechazaron dos de ellas y de las dos aceptadas se procedió a optimizarlas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los nuevos lotes fabricados contienen ya el principio activo, las modificaciones realizados son con el fin de obtener una mejor apariencia del producto final, así como una mayor absorción y estabilidad.

Tabla 13. Formulaciones de una crema de ácido salicílico.

Componentes	Formulación 3	Formulación 3	Formulación 4	Formulación 4
	A %	B %	A %	B %
Acido salicílico	5	8	8	15
Lanolina	5.6	5.6	5.6	5.6
Acete mineral	13.5	13.5	13.5	13.5
Tween 80	12.0	12.0	6.0	6.0
Span 60	---	---	5.0	5.0
Acido estearico	10.35	10.3	10.3	10.3
Alcohol cetílico	1.52	1.5	1.5	1.5
Nipagin	0.152	0.15	0.15	0.15
Nipazol	0.05	0.05	0.05	0.05
Agua destilada	56.8	56.8	57.0	57.0

Antes de tener una concentración fija se elaboro pequeños lotes de 100 g. En cada uno de los lotes se fue incrementando la concentración del ácido salicílico para obtener la concentración solicitada de acuerdo al tratamiento.

Estos lotes se realizaron con una base previamente elaborada, a la que se le adicciono el ácido salicílico a una concentración del 6% y 8% respectivamente. Ambas se mantuvieron estables sin indicios a separación.

Las siguientes formulaciones elaboradas fueron realizadas desde un inicio con el principio activo.

Formulación 3 A: Crema homogénea con una ligera tendencia granulosa al tacto.

Formulación 3 B: Consistencia es suave en su textura, homogénea.

TESIS CON
FALLA DE URGEN

Para confirmar que son estables se dejaron en reposo durante 10 días. Transcurrido el tiempo indicado se observaron nuevamente los lotes, los cuales no presentaron separación de fases, lo único que se observó fue que en el lote de bajos concentración se endureció un poco la crema y en el de más alta concentración sucedió lo contrario se hizo un poco más fluida la crema.

Una vez comprobado que son estables se procede a elaborar lotes con mayor concentración. Aquí se realizó modificaciones utilizando una mezcla de agentes emulsionantes.

Formulación 4 A: Crema homogénea, estable, granulosa al tacto.

Formulación 4 B: Crema homogénea, estable, granulosa al tacto.

Los lotes elaborados posteriormente, son para obtener las cantidades idóneas de cada emulsionante.

Con las nuevas formulaciones elaboradas se pretende obtener una mejor absorción de la crema en la piel así como un mejor aspecto con respecto a la textura, ya que como se observa el problema que se tiene es una tendencia granulosa que no es visible a simple vista pero si al contacto con la piel.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 14. Formulaciones de ácido salicílico, crema, con las variaciones en la concentración del agente emulsionante.

Componentes	Formulación 4 A %	Formulación 4 B %	Formulación 4 C %	Formulación 4 D %
Acido salicílico	15.0	15.0	15.0	15.0
Lanolina	5.6	5.6	5.6	5.6
Acete mineral	13.5	13.5	13.5	13.5
Tween 80	9.0 75 %	9.6 80 %	8.4 70 %	7.2 60 %
Span 60	3.0 25 %	2.4 20 %	3.6 30 %	4.8 40 %
Acido esteárico	10.3	10.3	10.3	10.3
Alcohol cetílico	1.5	1.5	1.5	1.5
Nipagin	0.15	0.15	0.15	0.15
Nipasol	0.05	0.05	0.05	0.05
Propilenglicol	---	---	3.0	3.0
Agua destilada	57.0	57.0	54.0	54.0

El adicionar el propilenglicol fue por dos motivos: para obtener una humectación del ácido salicílico mejorando la textura de la crema elaborada, y ayudar a favorecer más el efecto del conservador que puede verse afectado con la adición del Tween 80.

De las formulaciones elaboradas, el lote 4 C es el que presentó mejor aspecto y cumplió las especificaciones.

10.3 Condiciones del proceso

De las formulaciones elaboradas los resultados obtenidos fueron satisfactorios en la formulación C, por lo tanto es la que se acepto y utilizo para obtener y estandarizar las condiciones del proceso.

Para conocer las condiciones más adecuadas del proceso, se diseño estadísticamente un factorial 2X2, arrojando la siguiente información.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Diseño factorial A

Temperatura de calentamiento.

		60°C	80°C
Velocidad de agitación (rpm)	648	Lote A	Lote B
		94.6 % 92.7 % 100.7 %	95.5 % 101.5 % 92.7 %
	1080	Lote C	Lote D
		91.8 % 103.2 % 94.8 %	92.7 % 101.0 % 94.8 %

Diseño factorial B

Velocidad de agitación (rpm)

		648	1080
Tiempo de Mezclado (min.)	10	Lote E	Lote F
		95.5 % 100.7 % 102.4 %	103.8 % 95.7 % 99.0 %
	25	Lote G	Lote H
		90.9 % 100.1 % 93.2 %	93.6 % 92.7 % 104.0 %

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

10.4 TABLAS Y GRAFICAS DE RESULTADOS.

Tabla 15. Crema de ácido salicílico, concentración al 15 %.

	Lote A 1	Lote A 2	Lote A 3	Lote B 1	Lote B 2	Lote B 3
Apariencia	Homogéneo, sin partículas aglomeradas, poco áspera al tacto, consistencia suave.	Homogéneo, sin partículas aglomeradas, poco áspera al tacto, consistencia suave.	Homogéneo, sin partículas aglomeradas, poco áspera al tacto, consistencia suave.	Homogéneo, sin partículas aglomeradas, suave al tacto, consistencia suave.	Homogéneo, sin partículas aglomeradas, suave al tacto, consistencia suave.	Homogéneo, sin partículas aglomeradas, suave al tacto, consistencia poco dura.
Color	Bianca nacarada	Bianca nacarada	Bianca nacarada	Bianca nacarada	Bianca poco brillo	Bianca nacarada
Cuerpos extraños	Sin partículas o residuos	Sin partículas o residuos	Sin partículas o residuos	Sin partículas o residuos	Sin partículas o residuos	Sin partículas o residuos
pH aparente	3.0	3.0	2.0	2.5	3.0	3.0
Tipo de emulsión	O/W	O/W	O/W	O/W	O/W	O/W
Índice penetrometrico	4.03	3.73	3.8	4.3	—	4.56

Tabla 16. Crema de ácido salicílico, concentración al 15 %.

	Lote C 1	Lote C 2	Lote C 3	Lote D 1	Lote D 2	Lote D 3
Apariencia	Homogéneo, sin partículas aglomeradas, poco áspera al tacto, consistencia suave.	Homogéneo, sin partículas aglomeradas, poco áspera al tacto, consistencia suave.	Homogéneo, sin partículas aglomeradas, suave al tacto, consistencia suave.	Homogéneo, sin partículas aglomeradas, suave al tacto, consistencia más suave.	Homogéneo, sin partículas aglomeradas, suave al tacto, consistencia poco dura.	Homogéneo, sin partículas aglomeradas, poco áspera al tacto, consistencia muy suave.
Color	Bianca nacarada	Bianca nacarada	Bianca nacarada	Bianca con brillo	Bianca nacarada	Bianca nacarada
Cuerpos extraños	Sin partículas o residuos	Sin partículas o residuos	Sin partículas o residuos	Sin partículas o residuos	Sin partículas o residuos	Sin partículas o residuos
pH aparente	2.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Tipo de emulsión	O/W	O/W	O/W	O/W	O/W	O/W
Índice penetrometrico	4.8	—	4.96	—	4.53	—

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS, CONTINUACIÓN

Tabla 17. Crema de ácido salicílico, concentración al 15 %.

	Lote E 1	Lote E 2	Lote E 3	Lote F 1	Lote F 2	Lote F 3
Apariencia	Homogéneo, sin partículas aglomeradas, suave al tacto, consistencia suave	Homogéneo, sin partículas aglomeradas, suave al tacto, consistencia poco dura	Homogéneo, sin partículas aglomeradas, poco áspera al tacto, consistencia suave	Homogéneo, sin partículas aglomeradas, suave al tacto, consistencia suave	Homogéneo, sin partículas aglomeradas, suave al tacto, consistencia suave	Homogéneo, sin partículas aglomeradas, suave al tacto, consistencia suave
Color	Blanca con brillo	Blanca con brillo	Blanca con brillo	Blanca con brillo	Blanca con brillo	Blanca con brillo
Cuerpos extraños	Sin partículas o residuos	Sin partículas o residuos	Sin partículas o residuos	Sin partículas o residuos	Sin partículas o residuos	Sin partículas o residuos
pH aparente	3.0	3.0	3.0	3.0	2.0	2.0
Tipo de emulsión	O/W	O/W	O/W	O/W	O/W	O/W
Índice penetrométrico	4.2	3.93	4.1	4.03	3.96	3.36

Tabla 18. Crema de ácido salicílico. Concentración al 15 %

	Lote G 1	Lote G 2	Lote G 3	Lote H 1	Lote H 2	Lote H 3
Apariencia	Homogéneo, sin partículas aglomeradas, poco áspera al tacto, consistencia dura.	Homogéneo, sin partículas aglomeradas, suave al tacto, consistencia dura.	Homogéneo, sin partículas aglomeradas, poco áspera al tacto, consistencia dura.	Homogéneo, sin partículas aglomeradas, suave al tacto, consistencia suave.	Homogéneo, sin partículas aglomeradas, poco áspera al tacto, consistencia suave.	Homogéneo, sin partículas aglomeradas, poco áspera al tacto, consistencia suave.
Color	Cremoso con brillo	Ligeramente rosada con brillo	Ligeramente rosa con brillo	Rosa clara con brillo	Ligeramente rosa con poco brillo	Rosa claro con brillo
Cuerpos extraños	Sin partículas o residuos	Sin partículas o residuos	Sin partículas o residuos	Sin partículas o residuos	Sin partículas o residuos	Sin partículas o residuos
pH aparente	2.0	2.0	2.0	3.0	2.0	2.0
Tipo de emulsión	O/W	O/W	O/W	O/W	O/W	O/W
Índice penetrométrico	1.76	4.1	1.43	4.96	1.06	4.33

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS, CONTINUACIÓN.

Tabla 19. Cold cream, emulsión del tipo O/W.

Aspecto	Color	Cuerpos extraños	PH aparente	Tipo de emulsión	Penetrabilidad
Homogéneo consistencia dura	Creinoso con brillo	Sin presencia de partículas o residuos	5.0	O/W	4.96
Homogéneo, consistencia suave	Blanca con brillo	Sin presencia de partículas o residuos	5.0	O/W	---

RESULTADOS, CONTINUACIÓN.

Tabla 20. Crema de ácido salicílico al 15%, lotes E, de 500 g.

ANÁLISIS	LÍMITE	RESULTADOS LOTE E		
ASPECTO	Consistencia suave y brillante	Consistencia suave	Consistencia poco dura	Consistencia suave, poco áspera al tacto
COLOR	Blanco o cremoso	Blanca con brillo	Blanca con brillo	Blanca con brillo
OLOR	Olor característico	Olor característico	Olor característico	Olor característico
HOMOGENEIDAD	Libre de partículas extrañas	Sin partículas o residuos	Sin partículas o residuos	Sin partículas o residuos
pH.		3.0	3.0	3.0
INDICE PENETROMETRICO	2 - 5	4.2	3.93	4.1
TIPO DE EMULSIÓN	O/W	O/W	O/W	O/W

Tabla 21. Crema de ácido salicílico al 15 %, lote F, de 500 g.

ANÁLISIS	LÍMITE	RESULTADOS LOTE F		
ASPECTO	Consistencia suave y brillante	Consistencia suave	Consistencia suave	Consistencia suave
COLOR	Blanco o cremoso	Blanca con brillo	Blanca con brillo	Blanca con brillo
OLOR	Olor característico	Olor característico	Olor característico	Olor característico
HOMOGENEIDAD	Libre de partículas extrañas	Sin partículas o residuos	Sin partículas o residuos	Sin partículas o residuos
pH.		3.0	2.0	2.0
INDICE PENETROMETRICO	2 - 5	4.03	3.96	3.36
TIPO DE EMULSIÓN	O/W	O/W	O/W	O/W

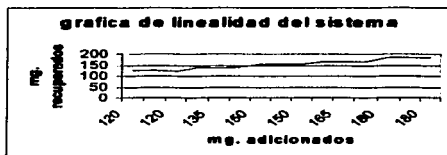
**TESIS CON
FALLA DE CARGEN**

Resultados de los métodos analíticos

Tabla 22. Método de linealidad del sistema.

LINEALIDAD DEL SISTEMA		% Recuperado
mg adicionado.	mg recuperado.	% F
120	124.2	1.0350
120	124.2	1.0350
120	122.9	1.0241
135	139.4	1.0320
135	136.7	1.0125
135	140.8	1.0429
150	154.6	1.0308
150	154.6	1.0308
150	157.4	1.0493
165	168.4	1.0206
165	168.4	1.0206
165	168.4	1.0206
180	183.6	1.0200
180	183.6	1.0200
180	185.0	1.0277

$m = 1$	1.000
$b = 0$	4.113
$R > 0.99$	0.998
% recuperado	
95 - 105	102
$CV < 2\%$	0.947



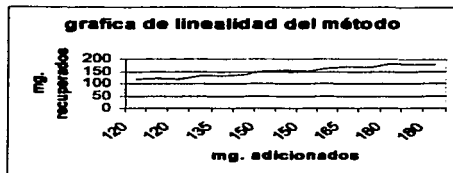
GRAFICA I. Linealidad del sistema.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 23. Linealidad del método.

LINEALIDAD DEL MÉTODO		%Recuperado
mg adicionado	mg recuperado.	% R
120	119.88	99.90
120	121.26	101.05
120	117.13	97.60
135	135.04	100.02
135	133.86	99.00
135	136.42	101.05
150	151.58	103.80
150	154.33	102.88
150	152.95	101.96
165	163.98	99.38
165	169.49	102.72
165	166.73	101.04
180	183.27	101.81
180	179.14	99.52
180	177.76	98.75

estadística	valor
m = 1	1.019
b = 0	-2.113
r > 0.99	0.99
% recuperado	100
CV < 2 %	1.72



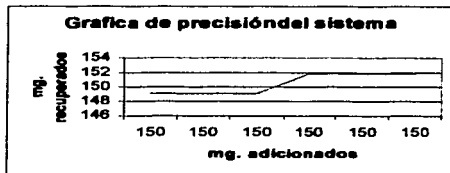
GRAFICA II. LINEALIDAD DEL MÉTODO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 24. Método precisión del sistema.

PRECISIÓN DEL SISTEMA	
mg adicionado.	mg recuperado.
150	149.1
150	149.1
150	149.1
150	151.9
150	151.9
150	151.9

Cálculo de la precisión del sistema	
C.V. < 1.5 %	1.019



GRAFICA III. PRECISIÓN DEL SISTEMA

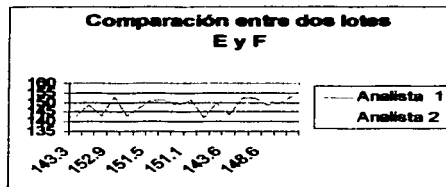
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 25. Precisión del método de los lotes E y F.

Días	Lote E	
	Analista 1	Analista 2
1	141.9	143.3
	148.8	148.8
	152.9	143.3
	152.9	152.9
	143.3	143.3
	144.6	147.4
	154.3	151.5
	150.2	151.5
2	150.2	148.8
	144.8	151.1
	151.1	142.3
	151.1	149.8
	143.6	143.6
	151.1	152.3
	148.1	152.3
	152.3	148.6
149.8	149.8	
142.3	153.6	

Días	Lote F	
	Analista 1	Analista 2
1	148.8	150.2
	155.7	148.0
	148.8	150.2
	141.9	150.2
	154.3	152.9
	148.0	152.9
	150.2	151.5
	150.2	152.9
2	147.4	152.9
	153.6	148.6
	143.6	147.3
	143.6	151.1
	141.1	142.3
	148.6	148.6
	141.1	151.1
	153.6	149.8
141.1	148.6	
147.3	154.8	

LIMITES	VALOR OBTENIDO PARA LOTE E	VALOR OBTENIDO PARA LOTE F
C. V. < 3 %	2.61	2.78



GRAFICA IV. COMPARACIÓN ENTRE LOTES E y F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

11.- ANALISIS DE RESULTADOS.

Con respecto a la caracterización del ácido salicílico, en la tabla 8 se observa que cumplió con los límites establecidos en la farmacopea Británica.

En la tabla 9 y 10, se observa con respecto a la estabilidad del ácido salicílico, que no presentó variaciones en las condiciones a las que fue sometido.

Los resultados de la tabla 11, nos indican que existe incompatibilidad entre el ácido salicílico y los excipientes utilizados.

En lo que respecta a las formulaciones que se llevaron a cabo para la obtención de la crema de ácido salicílico, se tiene los siguientes resultados.

En la tabla 12 se presenta la formulación inicial y las tres variaciones con respecto al agente emulsificador, lo anterior se realizó con el propósito de obtener una emulsión más estable, ante la presencia del ácido salicílico.

Inicialmente se elaboró el cold cream base, se le agregó el ácido salicílico en concentraciones de 5, 6, 8 y 15%, para observar a qué concentración se mantenía estable la crema.

Se aceptaron dos formulaciones la 3 y 4, se presentan en la tabla 13, estas fueron fabricadas desde el inicio con las concentraciones del 5, 8 y 15% del ácido salicílico y las variaciones con respecto al agente emulsificador.

Se fabricó con el fin de comprobar la homogeneidad, textura y estabilidad de la crema como un producto a granel.

Para confirmar lo anterior se dejó en reposo un lapso de 10 días, al final se observó visualmente que los lotes elaborados no presentaron el fenómeno de coalescencia, cremado o inversión de fases, lo que siguió presentándose fue la textura granulosa perceptible al tacto.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En la tabla 14, se presentan cuatro formulaciones con relación a las diferentes concentraciones del agente emulsificador y la utilización del propilenglicol como agente humectante, estas variantes son para evitar la textura granulosa, obteniéndose así la formulación C, que es la que cumple con los controles de calidad.

Sé continuo con las condiciones del proceso para obtener una estandarización, de las condiciones de elaboración, como es la temperatura, el tiempo de agitación y la velocidad de agitación o mezclado, se llevo a cabo mediante un diseño estadístico factorial 2X2. Teniendo los mejores resultados en los lotes elaborados E y F.

La crema elaborada de ácido salicilico al 15 % cumple con los parámetros de control de calidad establecidas en la farmacopea Británica.

Con respecto a la validación del método analítico, se realizaron las siguientes pruebas: linealidad y precisión del sistema y método, respectivamente y la repetibilidad.

En la tabla 22, se muestran los resultados de la linealidad del sistema, que es de un 102% recuperado y un CV del 0.947, ambos valores se encuentran dentro de los límites que señala la guía de validación de métodos analíticos.

En la tabla 23, en la linealidad del método los valores obtenidos son de 100% recuperado y CV de 1.72, los cuales se encuentran dentro de los límites establecidos.

De la tabla 24, en la precisión del sistema el valor obtenido es de CV de 1.019 que cumple con el límite establecido.

Los resultados de la precisión del método nos muestra en la tabla 25, valores de CV de 2.61 y 2.78 de los lotes E y F respectivamente, que de acuerdo a los límites que marca la guía de validación se encuentran dentro de estos.

Con todos los resultados obtenidos se cumplió el objetivo planteado, ya que se está obteniendo una nueva formulación, para fabricar una crema de ácido salicílico a la concentración del 15%, que es solicitada por el Médico Dermatólogo, para los tratamientos del paciente, dependiendo del padecimiento que presente en la piel.

12.- CONCLUSIONES.

En el trabajo realizado se cumplió con los objetivos establecidos.

Los lotes elaborados cumplieron con las especificaciones de calidad establecidas en farmacopea, y con los parámetros analíticos que establece la guía de validación de métodos analíticos.

Las condiciones del proceso fueron igualmente satisfactorias ya que se obtuvieron productos que cumplieron los controles de calidad especificados, al igual que los parámetros analíticos.

Se obtuvo una crema con una concentración del 15% de ácido salicílico, presentó un aspecto físico agradable a la vista y el tacto que también se buscaba para la presentación del producto final. La crema con el principio activo ácido salicílico es uno de los muchos requerimientos que en los últimos tiempos esta solicitando el Médico Dermatólogo para uso de los problemas dermatológicos que presenta el paciente en la piel.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

13.- SUGERENCIAS.

Por lo observado durante la elaboración de la crema de ácido salicílico, se dan las siguientes sugerencias:

- Mantener tiempos de agitación moderados.
- La valoración del principio activo se puede llevar a cabo por método espectrofotométrico o por valoración no acuosa.
- Además de aceptar concentraciones elevadas de ácido salicílico esta crema acepta cantidades de otras sustancias ácidas.
- Realizar controles microbiológicos.
- Realizar estudios de estabilidad acelerada de la crema de ácido salicílico, como producto final.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Calculo para Linealidad del sistema.

- Valores de las sumatorias.

$$\sum x = 2250$$

$$\sum y = 2312.2$$

$$\sum x^2 = 344250$$

$$\sum y^2 = 363195.26$$

$$\sum xy = 353581.5$$

- Para la pendiente y ordenada al origen.

$$b_1 = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{n \sum x^2 - (\sum x)^2}$$

$$b_1 = 1.00022$$

$$b_0 = \frac{\sum y - b_1 \sum x}{n}$$

$$b_0 = 4.11366$$

- Para el coeficiente de determinación.

$$r^2 = \frac{(n \sum xy - (\sum x)(\sum y))^2}{(n \sum x^2 - (\sum x)^2)(n \sum y^2 - (\sum y)^2)}$$

$$r^2 = 0.99640906$$

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

- Para el intervalo de confianza para la pendiente.

$$IC(\beta_1) = b_1 \pm t_{0.975, n-2} S_{b_1}$$

$$S_{b_1} = S_{y \cdot x} \sqrt{\frac{1}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$$

$$S_{b_1} = 0.01666$$

$$S_{y \cdot x} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - b_1 \sum xy - b_0 \sum y}{n-2}}$$

$$S_{y \cdot x} = 1.369090$$

$$t_{0.975, n-2} = 2.160$$

$$IC(\beta_1) = 0.96081, 1.03962$$

Datos para determinar coeficiente de variación.

$$\sum F = 15.4215$$

$$\sum F^2 = 15.8561$$

$$F = \frac{F}{N}$$

$$F = 1.0570$$

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Desviación estandar.

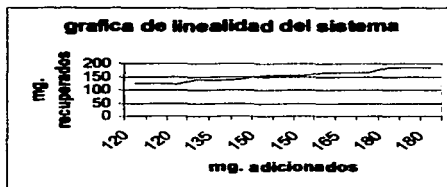
$$S = \sqrt{\frac{N(\sum F) - \sum F^2}{N(N-1)}}$$

$$S = 9.7384E^{-3}$$

Coefficiente de variación.

$$C.V. = \frac{D.E.}{\bar{F}} \times 100$$

$$C.V. = 0.9472\%$$



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Calculo para la linealidad del método.

- Valores de las sumatorias.

$$\sum x = 2250$$

$$\sum y = 2262.62$$

$$\sum x^2 = 344250$$

$$\sum y^2 = 348386.6438$$

$$\sum xy = 346276.2$$

- Para pendiente y ordenada al origen

$$b_1 = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{n \sum x^2 - (\sum x)^2}$$

$$b_1 = 1.019733$$

$$b_0 = \frac{\sum y - b_1 \sum x}{n}$$

$$b_0 = -2.1136$$

- Para coeficiente de determinación.

$$r^2 = \frac{(n \sum xy - \sum x \sum y)^2}{(n \sum x^2 - (\sum x)^2)(n \sum y^2 - (\sum y)^2)}$$

$$r^2 = 0.989986$$

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

- Para intervalo de confianza para la pendiente.

$$IC(\beta_1) = b_1 \pm t_{0.975, n-2} S_{b1}$$

$$S_{b1} = S_{y \cdot x} \frac{1}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}$$

$$S_{b1} = 0.0260$$

$$S_{y \cdot x} = \frac{\sum y^2 - b_1 \sum xy - b_0 \sum y}{n-2}$$

$$S_{y \cdot x} = 2.1420$$

$$t_{0.975, n-2} = 2.160$$

$$IC(\beta_1) = 0.96408, 1.0760$$

- Intervalo de confianza para la ordenada al origen.

$$IC(\beta_0) = b_0 \pm t_{0.975, n-2} S_{b0}$$

$$S_{b0} = S_{y \cdot x} \frac{1}{n} + \frac{(\bar{x})^2}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}$$

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

$$\bar{x} = 150$$

$$S_{b0} = 0.048074$$

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Coeficiente de variación de regresión.

$$C.V._y = \frac{S_y}{\bar{y}} \times 100$$

$$\bar{y} = \frac{\sum y}{n}$$

$$\bar{y} = 150.84$$

$$C.V._y = 1.42\%$$

- Valores para determinar el coeficiente de variación.

$$\sum R = 1510.48$$

$$\sum R^2 = 152145.485$$

$$R = \frac{R}{N}$$

$$R = 1.0570$$

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Desviación estandar.

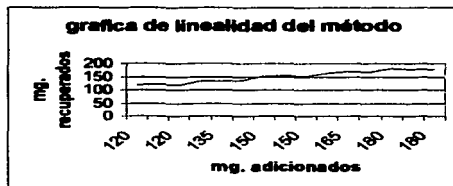
$$S = \sqrt{\frac{N(\sum R) - \sum R^2}{N(N-1)}}$$

$$S = 1.7354$$

- Coeficiente de variación.

$$C.V. = \frac{D.E.}{R} \times 100$$

$$C.V. = 1.72\%$$



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cálculos para la precisión del sistema.

- Valores de las sumatorias.

$$\sum y = 903$$

$$\sum y^2 = 135913.26$$

- Media aritmética.

$$\bar{y} = \frac{\sum y}{n}$$

$$\bar{y} = 150.5$$

- Desviación estándar

$$S = \sqrt{\frac{n(\sum y^2) - (\sum y)^2}{n(n-1)}}$$

$$S = 1.53362$$

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Coeficiente de variación.

$$C.V. = \frac{S}{y} \times 100$$

$$C.V. = 1.01901$$

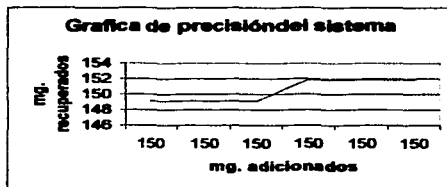
- Intervalo de confianza para la media poblacional.

$$IC = y \pm t_{0.975, n-1} \frac{S}{\sqrt{n}}$$

$$t_{0.975, n-1} = 2.571$$

$$n = 6$$

$$IC(\mu) = 150.5 \pm 2.571 \times \frac{1.53362}{\sqrt{6}} = 148.89, 152.10$$



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**Tablas y cálculos realizados para el análisis de la precisión
del método.**

Tablas de resultados para la precisión del método.

Lote A		
Días	Analista 1	Analista 2
1	139.1	146.1
	152.9	150.2
	143.3	148.8
	150.2	150.3
	141.9	139.1
	151.5	154.3
	140.5	137.8
	158.5	147.4
2	141.1	146.1
	143.6	151.1
	138.6	137.3
	146.1	151.1
	148.6	137.3
	147.3	146.1
	142.3	139.8
	152.3	138.6

Lote B		
Días	Analista 1	Analista 2
1	144.6	140.5
	147.4	141.9
	151.5	139.1
	144.6	155.7
	151.5	147.4
	152.9	146.0
	144.6	152.9
	137.8	141.9
2	152.3	143.6
	152.3	147.3
	142.3	138.6
	147.3	152.3
	153.6	138.6
	137.3	149.8
	141.1	143.6
	146.1	142.3
	152.3	143.3

Lote C		
Días	Analista 1	Analista 2
1	147.4	132.2
	136.4	137.8
	132.2	151.5
	137.8	143.3
	151.5	146.0
	154.3	148.8
	146.0	133.6
	137.8	144.6
2	148.6	147.3
	151.1	151.1
	136.1	147.3
	138.6	142.3
	154.8	148.6
	144.8	148.6
	137.3	152.3
	142.3	149.8
	138.6	153.6

Lote D		
Día	Analista 1	Analista 2
1	150.2	151.5
	143.3	133.6
	155.7	147.4
	135.0	139.1
	154.3	150.2
	147.4	151.5
	137.8	148.8
	141.9	151.5
2	151.5	137.8
	134.8	152.3
	139.8	138.6
	139.8	142.3
	153.6	147.3
	142.3	138.6
	149.8	152.3
	151.1	149.8
	142.3	139.8
	138.6	149.8

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Continuación de las tablas de resultados de la precisión del método.

Lote E		
Días	Analista 1	Analista 2
1	141.9	143.3
	148.8	148.8
	152.9	143.3
	152.9	152.9
	143.3	143.3
	144.6	147.4
	154.3	151.5
	150.2	151.5
	150.2	148.8
	144.8	151.1
2	151.1	142.3
	151.1	149.8
	143.6	143.6
	151.1	152.3
	146.1	152.3
	152.3	148.6
	149.8	149.8
	142.3	153.6

Lote F		
Días	Analista 1	Analista 2
1	148.8	150.2
	155.7	146.0
	148.8	150.2
	141.9	150.2
	154.3	152.9
	146.0	152.9
	150.2	151.5
	150.2	152.9
	147.4	152.9
	153.6	148.6
2	143.6	147.3
	143.6	151.1
	141.1	142.3
	148.6	148.6
	141.1	151.1
	153.6	149.8
	141.1	148.6
	147.3	154.8

Lote G		
Días	Analista 1	Analista 2
1	155.7	150.2
	147.4	147.4
	148.8	140.5
	141.9	150.2
	136.4	150.2
	152.9	148.8
	146.0	140.5
	139.1	140.5
	142.3	156.1
	137.3	153.6
2	142.3	149.8
	153.6	136.1
	143.6	139.8
	153.6	153.6
	153.6	141.1
	139.8	154.8
	146.1	152.3

Lote H		
Días	Analista 1	Analista 2
1	147.4	140.5
	141.9	151.5
	146.0	150.2
	140.5	143.3
	137.8	152.9
	139.1	139.1
	152.9	136.4
	136.4	150.2
	139.1	148.8
	141.1	133.6
2	151.1	156.1
	144.8	148.6
	147.3	144.8
	152.3	142.3
	141.1	148.6
	151.1	144.8
	151.1	156.1

Cálculos para la precisión del método.

- Valores de las sumatorias.

Lote A

$$\sum x = 4659.2$$

$$\sum x^2 = 67940078$$

$$n = 32$$

Lote B

$$\sum x = 4964.3$$

$$\sum x^2 = 725759.69$$

$$n = 34$$

Lote C

$$\sum x = 5183$$

$$\sum x^2 = 747909.26$$

$$n = 36$$

Lote D

$$\sum x = 5231.4$$

$$\sum x^2 = 761659.04$$

$$n = 36$$

Lote E

$$\sum x = 5345.5$$

$$\sum x^2 = 794262.21$$

$$n = 36$$

Lote F

$$\sum x = 5358.5$$

$$\sum x^2 = 798287$$

$$n = 36$$

Lote G

$$\sum x = 4985.9$$

$$\sum x^2 = 732430.46$$

$$n = 34$$

Lote H

$$\sum x = 4948.8$$

$$\sum x^2 = 721511.88$$

$$n = 34$$

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Cálculo de media aritmética y desviación estándar.

Lote A

$$\bar{y} = \frac{\sum y}{n}$$

$$\bar{y} = 145.6$$

$$S = \sqrt{\frac{n(\sum y^2) - (\sum y)^2}{n(n-1)}}$$

$$S = 5.73967$$

Lote B

$$\bar{y} = \frac{\sum y}{n}$$

$$\bar{y} = 146.00882$$

$$S = \sqrt{\frac{n(\sum y^2) - (\sum y)^2}{n(n-1)}}$$

$$S = 5.22462$$

Lote C

$$\bar{y} = \frac{\sum y}{n}$$

$$\bar{y} = 143.97222$$

$$S = \sqrt{\frac{n(\sum y^2) - (\sum y)^2}{n(n-1)}}$$

$$S = 6.97184$$

Lote D

$$\bar{y} = \frac{\sum y}{n}$$

$$\bar{y} = 145.31666$$

$$S = \sqrt{\frac{n(\sum y^2) - (\sum y)^2}{n(n-1)}}$$

$$S = 6.43523$$

Lote E

$$\bar{y} = \frac{\sum y}{n}$$

$$\bar{y} = 148.48611$$

$$S = \sqrt{\frac{n(\sum y^2) - (\sum y)^2}{n(n-1)}}$$

$$S = 3.89029$$

Lote F

$$\bar{y} = \frac{\sum y}{n}$$

$$\bar{y} = 148.85555$$

$$S = \sqrt{\frac{n(\sum y^2) - (\sum y)^2}{n(n-1)}}$$

$$S = 4.13987$$

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Lote G

$$\bar{y} = \frac{\sum y}{n}$$

$$\bar{y} = 146.64411$$

$$S = \sqrt{\frac{n(\sum y^2) - (\sum y)^2}{n(n-1)}}$$

$$S = 6.22206$$

Lote H

$$\bar{y} = \frac{\sum y}{n}$$

$$\bar{y} = 145.55294$$

$$S = \sqrt{\frac{n(\sum y^2) - (\sum y)^2}{n(n-1)}}$$

$$S = 6.02893$$

- Cálculo del coeficiente de variación.

Lote A

$$CV = \frac{S}{\bar{y}} \times 100$$

$$CV = 3.94$$

Lote B

$$CV = \frac{S}{\bar{y}} \times 100$$

$$CV = 3.57$$

Lote C

$$CV = \frac{S}{\bar{y}} \times 100$$

$$CV = 4.84$$

Lote D

$$CV = \frac{S}{\bar{y}} \times 100$$

$$CV = 4.42$$

Lote E

$$CV = \frac{S}{\bar{y}} \times 100$$

$$CV = 2.61$$

Lote F

$$CV = \frac{S}{\bar{y}} \times 100$$

$$CV = 2.78$$

Lote G

$$CV = \frac{S}{\bar{y}} \times 100$$

$$CV = 4.24$$

Lote H

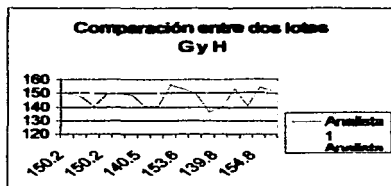
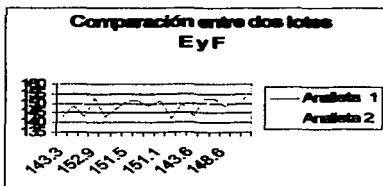
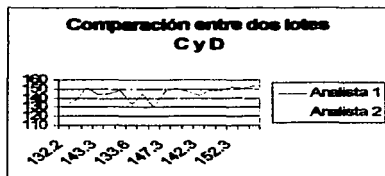
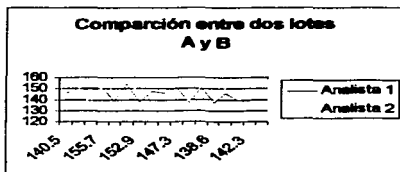
$$CV = \frac{S}{\bar{y}} \times 100$$

$$CV = 4.14$$

Los lotea aceptados son: Lotes E y F que no exceden el 3% de CV

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráficas de precisión del método comparando dos lotes en cada una de las gráficas.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

14.0 BIBLIOGRAFIA

- 1.- Milton Orkin, MD Howar I. Maibach MD. Dermatología. México: El manual moderno, 1994: 3-25, 357-360, 365-378, 403-408.
- 2.- Parakrama Chandrona, Clive R. Taylor. Patología general. México: El manual moderno, 1994: 939 -952.
- 3.- W. Mitchell Sams Jr. ; Peter J. Lynch. Principles and Practice of Dermatology. New York: 1990: 3 -14.
- 4.- Dr. Amado Saúl. Lesiones de Dermatología. 10 ed. México: Editor Francisco Méndez Cervantes, 1983: 21-23; 34-35; 546-547; 646-654.
- 5.- Marcial I. Quiroga, Carlos F. Guillot. Cosmética Dermatológica práctica. 5° ed. México: El ateneo, 1991: 5-8, 24-27, 169-182, 215-219.
- 6.- Campas Nuñez Carmelo. Terapéutica Dermatológica. Revisión de algunos medicamentos empleados con mayor frecuencia. México: 1983. Tesis. 18 - 40.
- 7.- Wilkinson J.B., Moore R.J. Harry's. Cosmetología de Harry. Zaragoza: ed. Díaz Santos, 1990: 57-68, 133-137.
- 8.- USP 23 NF 18. 1995. The United States Pharmacopeia. The National Formulary. United States Pharmacopeial Conversion, Inc., 1995: 1944, 1957, 1958.
- 9.- Remington A.R. Farmacia. 17° ed. Tomo I, II. Buenos Aires: Panamericana, 1990: 445- 458, 2135- 2141.

-
- 10.- Igino Bonadeo. *Cosmética ciencia y tecnología*. Madrid: Ciencia 3, S.A, 1988: 113- 152.
 - 11.- M.S. Balsam y Edward Sagarin. *Cosmetic Science y Technology*. Second ed. New York: ed. Board. Wiley Intercience, 1972: (I) 202-208. (III) 582- 598, 606- 607.
 - 12.- Rudolf Voig, Menfred Bornschein. *Tratado de tecnología farmacéutica*. España: Acribia, 1982: 367-377.
 - 13.- Vicente Montejo de Garcini Guedas. *Tecnología Farmacéutica*. 4° ed. España: Acribia, 1979: 132, 155-166, 171-172, 214- 215.
 - 14.- F. Bernat Solsona, F. Bernat Serda, C. F. Zahnow. *Catalogo de productos químicos*. Organización canamex, S. A. México: Atlas de México S. A., 1980: 5, 7-8.
 - 15.- William C. Waggoner. *Clinical Safety and Efficacy Testing of Cosmetics*. New York and Basel: ed. Marcel Dekker inc, 1990: 83 - 91, 125 -129.
 - 16.- Egbert. C. *Cosmética para farmacéuticos*. España: Acribia, 1996: 28, 29, 65-68, 106-109, 114-130.
 - 17.- Dra. Zoe Kececioğlu Draelos. *Cosméticas en dermatología*. México: Uteha, 1995: 21-23, 179- 181.
 - 18.- *British Journal of Dermatology*. Vol 39 Supplement 51. July 1998. 7-11 July. Annual Meeting Brighton U.K.

-
- 19.- Mauricio R. Odio, Robert J. O' Connor, Frank Sarbaugh, Sue Baldwin. Continuous Topical Administration of a Petrolatum Formulation by a Novel Disposable Diaper. *Dermatology* .2000; 200: (3) 232-237: 238-243.
- 20.- Colombo M.B. Control of physical properties in pharmaceutical form. Italia: Médico- Farmacéutica, 1976: 114, 178, 193, 202, 123.
- 21.- Kumate R. Jesús, Juan L. Mercedes, y col. FEUM. Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos. 6° ed. México: Secretaria de salud. Comisión permanente de la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 1994.
- 22.- NORMA OFICIAL MEXICANA. NOM- 073-SSA1-1993, ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS. Diario oficial de la federación. 03-08-96.
- 23.- Arthur H. Kibbe. Handbook of pharmaceutical excipients. Third edition. London: American pharmaceutical association Washinton D.C. and pharmaceutical press, 2000: 63-66, 163, 184- 185, 194-195, 244- 245, 298-303, 334-338, 416-419, 442- 443, 511-514.
- 24.- Susan C. Smolnskie. Handbook of food, drug and cosmetic excipients. London: ed. CRC Press, 1992: 225-228, 265- 269.
- 25.- Ma. Araceli García, Evelyn Soberón, y col. Métodos analíticos. Guía de validación. México: Colegio nacional de químicos farmacéuticos biólogos A.C., 2002.
- 26.- Bermejo A. Tratado de tecnología farmacéutica. España: Acribia, 1974: 103.
- 27.- Bristish pharmacopoeia. Vol. II. London; 1988: 713.

-
- 28.- Kimber Gray Stachpole. Manual de anatomía y fisiología. 2ªed. México: La prensa Mexicana, 1979: 64- 68.
- 29.-Herbert A. Lieberman, Marin M. Rieger. Pharmaceutical Dosage Forms, disperse systems. Vol. I. New York: Marcel dekker, inc.,1988.
- 30.- Leon Lachman, Herbert A. Lieberman. The theory and practice of Industrial pharmacy. Third edition. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986: 534- 562.
- 31.- James E. De Muth. Basic statistics and pharmaceutical statistical applications. New York Basel: Marcel Dekker inc., 1999: 295- 378.
- 32.- Kenneth A. Connors, Gordon L. Amidon, Llyd Kennon. Chemical stability of pharmaceuticals a handbook for pharmacists. New York: John Wiley & Sons, 1979.
- 33.- Takeru Higuchi and Einar Brocmann – Hanssen. Pharmaceutical analysis. New York: John Wiley & sons, 1961: 11-18.
- 34.- Dominique Pradeau. Analisis químico Farmacéuticos de medicamentos. México: Uteha, 1998: 113- 115, 122- 129, 1036.
- 35.- Jon J. Kabara. Cosmética Drug Preservation. New York and Basel: Merceel Dekker , 1984: 672-680.
- 36.- Kenneth J. Lissant. Emulsions and emulsion technology Part. I. New York. Basel: Marcel Dekker, Inc., 1984.
- 37.-J.M. Juran, Frank M. Gryna, Jr. R.S. Bingham,Jr. Manual de control de calidad. México:Reverté Colombiana S.a., 1982: 682 –701, 835 -852

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

38.- Kurt J. Isselbacher, Eugena Braunwald, Harrison. Principios de la medicina interna 13 ed. VI. México: Ineramericana, Mac Graw- Hill, 1994: 520-528.

39.- Pierfrancesco Morganti, M. D. Clinically correct cosmetics, to maintain homeostasis. Behind the skin's structure, and the designing of cosmetic to aid "sensitive Skin.".Global cosmetic industry. 2000:166(4): 32-38.

40.- Schwarb F.P., Gabard B., Ruffli Th., Surber Ch. Percutaneous absorption of salicylic Acid in man after topical administration of three different formulations. Dermatology. 1999: 198: 1: 44- 51.

41.- Arnejo Norberto. Evaluación del poder de retención del agua de los agentes humectantes. Ciencia cosmética. 2000: 4: 20-24.

42.- Van de Vaart F.J., Hulshoff A., and Indermans A. W. M. Analysis of creams. 1. Quantitative determination of drugs in creams by UV spectrophotometry. Pharmaceutisch Weekblad. 1980: 2: 179- 185.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN