



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD ESTUDIOS SUPERIORES**  
**ZARAGOZA**

---

---

*“OBTENCIÓN DE UNA FORMULACIÓN  
TÓPICA PARA UN REMEDIO HERBOLARIO  
A NIVEL PILOTO PRESENTADO EN UNA FORMA  
FARMACÉUTICA LÍQUIDA”.*

**TESIS PROFESIONAL  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA:**

**LOBATO PALESTINA JOSÉ ANGEL.**

**Director de Tesis: Dra. Leticia Cruz Antonio.**

**Asesor de Tesis: QFB Mónica E. Mendoza Jacobo.**



**MÉXICO D.F. ABRIL 2010**



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*

*A mis Padres:*

*Eva Palestina Hernández*

*y*

*José Lobato Juárez*

*Les expreso mi más profundo agradecimiento, mediante esta tesis profesional, sumándole un logro más de su parte reflejada en mis proyectos de vida, ya que este es un triunfo que forma parte de todo lo que han compartido a mi lado. Gracias por todo su apoyo incondicional.*

*Así como a mis hermanas Carmen y Karla que me han apoyado en todo momento y su valiosa cooperación para todos mis proyectos que hasta ahorita he realizado.*

*A mi Familia por ambas parte doy gracias por todo su apoyo, a mis abuelitas Carmen y Rosa, a mis Abuelitos. Y a todos mis tíos y primos.*

*A mi amigo casi como mi hermano al Dr. David Mendoza Luna y Familia ya que sus comentarios y motivaciones han sido muy importantes para mí.*

*A la Universidad Nacional Autónoma de México que ha sido mi segundo hogar y de la cual me siento muy pero muy orgulloso de pertenecer a ella y llevar mi sangre de azul y oro.*

*A mí Director de Tesis:*

*Dra. Leticia Cruz Antonio*

*Me siento completamente agradecido por la confianza que en mí depósito para desarrollarme desde el desarrollo de mi servicio social así como el proyecto de tesis. Así como todos los conocimientos enseñados durante todo este tiempo compartido. Por todos sus consejos, su gran esmero y su punto de vista siempre tan profesional, para el mejor desarrollo del proyecto, y que gracias a usted, lleva impreso la experiencia que lo hace ser un trabajo universitario de calidad.*

*Al Dr. Marcial Trujillo.*

*Quien por su petición de ayuda y colaboración con la institución y de manera muy particular me hizo parte del proyecto de investigación, fue un placer esa ayuda mutua y que beneficio a ambas partes. Gracias por este tipo de convenios con la Institución.*

*A mí Asesor de Tesis:*

*Q.F.B. Mónica E. Mendoza Jacobo*

*Es un orgullo para mí haber tenido la satisfacción de contar con su opinión, siempre tan acertada y profesional, en su momento de mis grandes dudas, ya que dejó plasmado en el presente proyecto esa huella que lo hace un trabajo tan especial.*

*A mí Revisor de Tesis:*

*Q.F.B. Ma. De Lourdes Cervantes Martínez*

*Es una satisfacción enorme, personalmente y profesionalmente por todos sus comentarios y observaciones para mi proyecto, por la experiencia que usted ha adquirido en su carrera profesional, haciéndola cada día mucho mejor persona de lo cual me siento muy agradecido por sus consejos y ayuda para la mejor elaboración de este trabajo. Gracias por todo lo brindado hacia mí.*

*A mis Sinodales:*

*Q.F.B. Ma. Círenia Sandoval López.  
M en C. Lourdes A. Santana Castillo.*

*A todos aquellos que formaron parte de mi desarrollo profesional, con sus clases impartidas, sus consejos brindados o simplemente su valiosa amistad.*

*Q.F.B. Domitila Burgos Jara  
Q.F.B. Dora Alicia Pérez González  
M en C. Alma Ibarra Cazares  
I.Q. Enrique Magín Juárez Villar*

*A todos mis amigos y compañeros, que compartieron a mi lado tantas experiencias y momentos difíciles en mi carrera profesional, los laboratoristas:*

*Sra. Paty, Piedad, Isabel, Lupita.  
Sr. Ernesto, Hilarario, Fernando, Mario*

*A todos mis amigos de generación y anexados, quien les estoy muy agradecido por todo el apoyo y consejos brindados. Así como que estuvieron a mi lado en esos momentos difíciles de mi vida y me aconsejaron para seguir adelante. Y solo les puedo decir gracias por todo.*

*Tania y hermanos, Ricardo, Javier, Oscar, Enrique, Loridan, Roberto, Marcos, Marisol, Roxana, Lucía, Fernando, Noemí M. Mayra S, Mayra A, Claudia T, Sergio C. Lizett, David R. Carlos A. Alejandro T. Janeth, Arturo S, Lucero L. y a todos los demás que saben que si se me olvidaron, los recuerdo de una manera muy especial.*

*Gracias*



<b>Índice</b>	<b>Pág.</b>
Abreviaturas.	7
Resumen.	8
Introducción.	9
Antecedentes.	10
Marco general regulatorio para remedios herbolarios en México.	10
I. Fundamentación Teórica.	11
1.1 Espectroscopia UV.	13
1.2 Solubilidad.	14
1.3 Procesos de degradación.	14
1.4 Temperatura.	14
1.5 Productos en dosificación líquida.	16
1.6. Humectación.	16
1.6.1 Humedad.	17
1.6.2 Hidrólisis.	17
1.6.3 La influencia del pH.	18
1.6.4 Oxidación.	18
1.6.5 Aire y Oxígeno.	18
1.6.6 Autoxidación.	19
1.6.7 Agentes quelantes.	19
1.6.8 Luz y Radiación.	19
1.6.9 Fotólisis.	20
1.7 Estabilidad de medicamentos.	21
1.8 Compatibilidad con excipiente.	21
1.9 Tipos de Incompatibilidades.	21



1.10. Recomendaciones generales para evitar incompatibilidades.	22
1.10.1 Recomendaciones generales para evitar incompatibilidades.	22
1.11 Formas Farmacéuticas Líquidas (Soluciones).	23
1.11.1 Preparación de soluciones.	24
1.12 Preparaciones dérmicas.	25
1.13 Preformulación.	25
1.13.1 Etapas de la preformulación.	26
a) Revisión bibliográfica.	26
b) Caracterización físico-química del principio activo.	26
c) Estudios de estabilidad.	27
d) Estudios de compatibilidad del activo-excipientes.	27
1.14 Formulación.	28
1.15 Aloín. Sustancia Activa.	28
1.15.1 Nombre genérico.	28
1.15.2 Sinónimos.	28
1.15.3 Nombre químico.	28
1.15.4 Fórmula condensada.	29
1.15.5 Fórmula desarrollada.	29
1.15.6 Fórmula estructural.	29
1.16 Descripción macroscópica.	29
1.16.1 Olor.	30
1.16.2 Sabor.	30
1.16.3 Color.	30
1.17 Propiedades químicas.	30
1.17.1 Reactividad química (principales grupos funcionales a reaccionar).	30



1.18 Propiedades físicas.	31
1.18.1 Solubilidad y/o miscibilidad.	31
1.18.2 Espectros de Absorción.	31
1.19 Propiedades Biológicas.	35
1.19.1 Farmacología.	35
1.19.2 Toxicidad.	37
1.19.3 Metabolismo.	37
1.19.4 Vías de administración.	37
1.19.5 Contraindicaciones y efectos Adversos.	37
1.19.6 Presentaciones Comerciales.	37
II. Planteamiento del problema.	38
III. Objetivo general.	39
3.1 Objetivos particulares.	39
IV. Hipótesis.	40
V. Diagrama de metodología.	41
VI. Material y equipos.	42
5.1 Equipo.	42
5.2 Sustancias de referencia.	42
VII. Metodología.	43
7.0 Control de Calidad.	43
7.1 Descripción.	43
7.2 Ensayo de identidad.	43
7.2.1 Cromatografía capa delgada.	43
7.2.2 Ensayo (b2)	43
7.2.3 Ensayo (b3)	43



7.3	Cenizas Totales.	44
7.3.1	Valoración.	44
7.3.2	Límites Microbianos.	45
7.3.3	Densidad Relativa.	45
7.3.4	pH.	46
7.4	Caracterización.	46
7.4.1	Espectrofotometría Infrarroja.	46
7.4.2	Espectrofotometría Ultravioleta.	46
7.4.3	Viscosidad.	47
7.4.4	pH de máxima estabilidad.	47
7.4.5	Estabilidad en Solución	47
7.4.6	Compatibilidad, extractos-excipientes.	48
7.5	Evaluación de la formulación final.	49
7.5.1	Aspecto.	49
7.5.2	pH.	49
7.5.3	Color de la Solución.	50
7.5.4	Identificación (CCF, UV).	49
7.5.5	Límites microbianos.	50
VIII.	Resultados.	51
8.1	Control de calidad del extracto herbolarario.	51
8.1.2	Caracterización del extracto herbolarario.	52
8.2	pH de máxima estabilidad.	53
8.3	Viscosidad	53
8.4	Espectrofotometría Ultravioleta	54
8.5	Infrarrojo	55
8.6	Estabilidad del extracto herbolarario a 20° C	55



8.6.1 Estabilidad del extracto herbolario a 60° C	57
8.6.2 Estabilidad del extracto herbolario la temperatura ambiente en una cámara de luz blanca.	58
8.7 Compatibilidad extracto-excipientes.	59
8.8 Evaluación de la Formulación.	59
8.8.1 Estabilidad de la formulación a 20° C.	59
8.8.2 Estabilidad de la formulación a 60° C.	61
8.8.3 Estabilidad de la formulación a temperatura ambiente en una cámara de luz blanca.	62
IX. Análisis de resultados.	64
9.1 Pruebas de apariencia e identidad.	64
9.2 Caracterización del extracto.	66
9.3 Compatibilidad Extracto-excipiente.	67
X. Conclusiones.	69
XI. Propuestas y/o recomendaciones.	70
XII. Bibliografía.	71
XIII. Anexos.	73
(1) CCF. Control de calidad.	73
(2) Límites microbianos. Control de calidad.	74
(3) Estabilidad en solución.	76
(4) Límites microbianos. Formulación.	79
(5) Color de la solución. Formulación	81
(6) Estabilidad a temperatura 20°, 60° y luz. Formulación	82
(7) Estabilidad a temperatura 20°, 60° y luz. Extracto	85



## **RESUMEN**

El *Áloe* es un compuesto natural, que ha sido empleado en la medicina tradicional por más de 2000 años. La planta da origen a dos productos el gel y el látex, los cuales son obtenidos de sus hojas frescas. La planta de *Áloe vera* tiene una reputación histórica como un agente tópico benéfico para abrasiones, quemaduras y como un emoliente y humectante para la industria cosmética, también se reporta que la planta contiene múltiples constituyentes los cuales tienen potencial actividad biológica lo que explica la presencia de los componentes de planta en la industria farmacéutica.

El objetivo de este proyecto es elaborar y evaluar el comportamiento de un extracto acuoso de *Áloe* en una forma farmacéutica líquida a nivel piloto para ser considerado posteriormente como un remedio herbolario de administración tópica. Así como son los estudios para determinar la calidad y caracterizar el extracto acuoso de *Áloe*, tales como: determinar el pH de máxima estabilidad del extracto, carga microbiana, comportamiento reológico, entre otros, se realizan primeramente con la finalidad de proponer la formulación adecuada del producto. La cromatografía en capa fina y la espectroscopia en la región ultravioleta, se utilizan como técnicas para dar seguimiento al comportamiento del extracto de *Áloe* en la formulación propuesta del extracto líquido, además de evaluar la apariencia, color de la solución, pH y límites microbianos de la formulación. El estudio de compatibilidad fue realizado en diferentes condiciones de tiempo y temperatura utilizando como material de empaque frascos opacos con atomizador. Como resultado se obtuvo una forma farmacéutica líquida de extracto de *Áloe* estable por 3 meses, la cual contiene el extracto líquido de *Áloe* estudiado.



## INTRODUCCIÓN

Para administrar una sustancia activa en el organismo, es necesario adicionar uno o más componentes que se consideran inertes desde el punto de vista químico, farmacológico y toxicológico para la sustancia activa, con el fin de adecuar y estabilizar a ésta y darle una forma farmacéutica que además de ser estable debe cumplir las exigencias impuestas por la vía de administración, estado y necesidad del paciente.

Durante los procesos de diseño y desarrollo de una presentación farmacéutica se deben realizar estudios exhaustivos para caracterizar las propiedades fisicoquímicas tanto de la sustancia o compuesto de interés, como de los excipientes de la formulación, la influencia de factores tales como: pH, luz, temperatura, variables que participan en el proceso de fabricación, entre otros. Solo por medio de estos estudios, es posible establecer las propiedades y condiciones necesarias para garantizar la calidad de la forma farmacéutica final, tanto para medicamentos alópatas, como para formas farmacéuticas presentadas como medicamentos herbolarios o remedios herbolarios.

En tiempos recientes, el uso de *Áloe* como agente medicinal ha alcanzado un nivel sobresaliente, desde que algunos herbolarios y organizaciones, promueven el consumo oral y tópico de éste como profilaxis o tratamiento para aliviar una gran variedad de condiciones sistémicas no relacionadas. Se ofertan un número amplio de presentaciones de las hojas de *Áloe* (líquidos, polvos, tabletas, cremas, etc) que están libremente disponibles para su consumo en varias concentraciones. Preparaciones tópicas de *Áloe vera* han sido usadas para el tratamiento de quemaduras, dermatitis por radiación, úlceras, psoriasis, etc.

Este proyecto, presenta la evaluación de la calidad y caracterización fisicoquímica de un particular extracto de *Áloe*, siguiendo en la gran mayoría de las pruebas realizadas las condiciones y criterios de aceptación establecidos para éste; en la Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos. También se presentan los estudios de preformulación y formulación a nivel piloto, que sustentan la presentación de un extracto acuoso de *Áloe* en una forma farmacéutica líquida estable hasta por tres meses bajo las condiciones estudiadas.

Los resultados de este proyecto sugieren que la formulación obtenida a nivel piloto, en un futuro puede escalar a nivel industrial y que aunado a la realización de estudios complementarios, cubriría características de un remedio herbolario de uso tópico, al dar cumplimiento a los requisitos establecidos en el reglamento de insumos para la salud.



## ANTECEDENTES

### **Marco General regulatorio para remedios herbolarios en México.**

México es un país altamente consumidor y proveedor de plantas medicinales como una alternativa terapéutica para la población. El estudio de la importancia y grado de aportación de la medicina tradicional relacionada al uso de plantas medicinales se esta fundamentando no solo bajo actividades operativas orientadas a la convalidación o invalidación de los conocimientos populares con ayuda de las investigaciones científicas, que permite obtener información que es usada para eliminar, corregir o justificar el uso de una planta medicinal dependiendo de la conclusión que se desprenda de un estudio de investigación particular.<sup>21</sup>

También bajo el contexto en su política farmacéutica nacional, en la cual se ha desarrollado una mira a elevar los estándares en materia de medicinas y remedios herbolarios, que permitirá regular no solo la calidad la producción nacional de éstos, si no también la introducción de medicinas y remedios herbolarios de otros países, dado que por razones de regulación sanitaria local en algunos países la producción de estos productos pudieran ser de una calidad inferior a la que se requiere para asegurar la eficacia, parámetro que la mayoría de las agencias regulatorias aún no considera, especialmente en el caso de remedios herbales.<sup>22</sup>

El Reglamento de Insumos para la Salud (1998), define a un remedio herbolario como: un preparado de plantas medicinales, o sus partes, individuales o combinadas y sus derivados, presentado en forma farmacéutica, al cual se le atribuye por conocimiento popular o tradicional, el alivio para algunos síntomas participantes o aislados de una enfermedad. Los remedios herbolarios no contendrán en su formulación sustancias estupefacientes o psicotrópicas ni ningún otro tipo de fármaco alopático u otras sustancias que generen actividad hormonal, antihormonal o cualquier otra sustancia en concentraciones que represente riesgo para la salud.<sup>22</sup>

La regulación de los procesos involucrados en la fabricación, presentación y distribución para un medicamento alópata (NOM-176-SSA1-1998, Requisitos sanitarios que deben cumplir los fabricantes, distribuidores y proveedores de fármacos), utilizados en la elaboración de medicamentos de uso humano, se señalan dentro de la Ley General de Salud, en el Reglamento de Insumos para la Salud y con gran descripción dentro de las Normas Oficiales Mexicanas aplicables para ello (NOM-059-SSA1-2006 “Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos”), (NOM-072-SSA1-1993 “Etiquetado de medicamentos”), y (NOM-073-SSA1-2006 “Estabilidad de fármacos y medicamentos”).<sup>4</sup>



Para un medicamento herbolario y/o remedio herbolario, hasta el momento la regulación no es tan explícita, como lo es para medicamentos alópatas, dado que hasta el momento, además de los requisitos enmarcados en el Reglamento de Insumos para la Salud para estos productos, existe solo un proyecto de norma que contempla tales productos (Proyecto de NOM-248-SSA1-2009, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos dedicados a la fabricación de remedios herbolarios).<sup>22</sup>

## I. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

En los estudios de preformulación, se efectúan: la caracterización fisicoquímica del fármaco y el estudio de compatibilidad fármaco-excipientes. Los datos arrojados por los mismos estudios darán la pauta para continuar con la siguiente etapa: la formulación donde se seleccionan los aditivos o excipientes con los que se combinara la sustancia activa probando diferentes niveles de concentración y tipo de los mismos para establecer la formulación más adecuada, al igual que las condiciones para la fabricación de la forma farmacéutica.

En el cuadro 1 presenta algunos de los estudios que deben realizarse a los principio(s) activo(s) durante la preformulación para su caracterización y comprensión dentro de una formulación y en tanto en el cuadro 2 se presentan algunas de las técnicas sugeridas para la identificación, pureza, ensayo o evaluación de la calidad durante la etapa de preformulación y formulación.<sup>1</sup>

**Cuadro 1. Ensayos de preformulación y caracterización de un fármaco sólido y/o líquido.<sup>1</sup>**

Prueba	Método de Caracterización
<b>Sólidos</b>	
<b>Fundamental</b>	
(1) Espectroscopia UV	Ensayo simple.
(2) Solubilidad	Fase de Solubilidad.
pKa Acuoso	Efectos Intrínsecos y pH Control de Solubilidad-Formación de Sales.
Sales	Solubilidad, higroscopicidad y estabilidad.
Solventes	Vehículos y extracción.
Kw(constante de agua-disociación), log P	Lipofilicidad, actividad y estructura.
<b>Disolución</b>	<b>Biofarmacéutica</b>



**Cuadro 1 Continuación. Ensayos de preformulación y caracterización de un fármaco sólido y/o líquido.<sup>1</sup>**

(3) Punto de Ebullición	DSC-Polimorfismo, hidratos y solvatos
(4) Desarrollo de ensayo	UV, HPLC Y TLC
(5) Estabilidad En solución <i>En estado sólido</i>	Térmica, hidrólisis, pH, oxidación, fotólisis y meta iones.
(6) Microscopia	Tamaño de partícula y morfología.
(7) Densidad Compactada	Formulación de tabletas y cápsulas.
(8) Propiedades de flujo	Formulación de tabletas y cápsulas.
(9) Propiedades de Compresión	Selección de Excipientes.
(10) Compatibilidad de excipientes	Ensayo preliminar por DSC y confirmación por TLC.
<i>En estado Líquido</i>	
Color de solución	Formulación de jarabes, suspensiones y soluciones.
pH de máxima estabilidad	Formulación de jarabes, suspensiones y soluciones.
Viscosidad	Formulación de jarabes, suspensiones y soluciones.
Densidad	Formulación de jarabes, suspensiones y soluciones.

La información y conocimiento en el análisis para la caracterización de una sustancia activa ayudarán, en la identificación de los ensayos de estabilidad, indicado por los análisis ultravioleta UV y el estudio de las incompatibilidades por cromatografía en capa fina (CCF) por dar ejemplo.<sup>1</sup>



**Cuadro 2. Estudios analíticos de preformulación.** <sup>1</sup>

<b>Atribución</b>	<b>Prueba</b>
<b>Identidad</b>	<b>NMR, IR, UV, TLC, DSC, rotación óptica cuando es aplicable</b>
<b>Pureza</b>	<b>Humedad, Agua, Solventes. Elementos inorgánicos. Metales Pesados. Impurezas Orgánicas DSC</b>
<b>Ensayo</b>	<b>Titulación, UV, HPLC.</b>
<b>Calidad</b>	<b>Apariencia, olor y color de solución. Punto de Ebullición.</b>

### 1.1 Espectroscopia UV.

La espectrofotometría es el método de análisis óptico más usado en las investigaciones científicas-biológicas. El espectrofotómetro es un instrumento que permite comparar la radiación absorbida o transmitida por una solución que contiene una cantidad desconocida de soluto, y una que contiene una cantidad conocida de la misma sustancia.<sup>2</sup>

La espectrofotometría usa haces de luz del espectro electromagnético y usa radiaciones del campo UV de 80 a 400 nm, principalmente de 200 a 400 nm y usa haces de luz visible de 400 a 800 nm, por lo que es de gran utilidad para caracterizar las soluciones en la región ultravioleta visible del espectro.<sup>2</sup>

Al campo de luz UV de 200 a 400 nm se le conoce también como rango de UV cercano, la espectrofotometría solamente usa el rango del campo electromagnético de la luz visible, de 400 a 800 nm. La espectrofotometría en la zona visible (que antes solía llamarse colorimetría) es la medida de la absorción de la luz visible, que generalmente no es monocromática pero que se selecciona mediante el empleo de filtros pigmentados o de interferencia. Los espectros ultravioleta y visible de una sustancia no tienen, en general, un alto grado de especificidad. Sin embargo, son muy adecuados para las valoraciones cuantitativas y en el caso de muchas sustancias, constituyen un medio útil adicional de identificación.<sup>2</sup>

En estudios de preformulación es utilizable para establecer un método analítico sencillo para las mediciones que puedan ser cuantitativas, la mayoría de los fármacos absorben la luz en longitudes de ondas ultravioletas (190-390 nm), ya que son por lo general aromáticos o que presentan dobles enlaces en sus estructuras.<sup>2</sup>



## 1.2 Solubilidad

Al inicio de todo estudio de preformulación, la disponibilidad del producto a estudiar es limitada, por lo que es imperativo que el investigador defina la importancia y relevancia de los estudios a realizar, en busca de la mejor distribución de producto para la aplicación de los análisis, ejemplo de esto puede ser la determinación de la solubilidad y pKa del producto inicialmente. Generalmente, en compuestos de nuevo desarrollo, la calidad y pureza de éstos debe ser primordialmente evaluada, dado que suelen contener impurezas, que pueden afectar considerablemente el comportamiento de los mismos, ejemplo de esto es la posible presencia de polimorfos metaestables; en productos sólidos después de su proceso de purificación u obtención, ya que suelen interconvertir su estado cristalino de una forma en otra teniendo un comportamiento de solubilidad diferente al ser comparado contra sus compuestos puros. Para el caso de sustancias líquidas el término aplicable es la miscibilidad, siendo esta importante ya que se determina por ser un medio acuoso.<sup>1</sup>

## 1.3 Procesos de degradación.

Es indispensable saber esta información ya que facilita conocer la estabilidad del principio(s) activo(s), y las rutas de degradación que afectan y lo descomponen y así determinar sus prevenciones y cuidados que se tendrán durante todo su desarrollo; así como el material de empaque a emplear.

En los fármacos los mecanismos de degradación ocurren por algunos de estos procesos dependiendo de las condiciones existentes:

### Cuadro 3. Procesos de degradación.

Proceso de degradación	Factor activante
Hidrólisis	H <sub>2</sub> O, H <sub>3</sub> O <sup>+</sup> , HO <sup>-</sup> , pH.
Oxidación	O <sub>2</sub>
Fotólisis	Luz ultravioleta y visible
Catálisis por traza de iones metálicos	Fe <sup>2+</sup> , Fe <sup>3+</sup> , Cu <sup>2+</sup> , Co <sup>2+</sup> , etc <sup>1</sup>

## 1.4 Temperatura

Los efectos térmicos se superponen a los cuatro procesos químicos mencionados en el cuadro 3. Es evidente que una mayor disposición de energía libre conduce a una reacción más rápida. Esto forma la base de muchas pruebas de estabilidad acelerada. Sin embargo, el mecanismo o vía de descomposición química sucede a menudo con los cambios de temperatura. El cuadro 4 presenta las condiciones bajo las cuales se puede



generar cambios físicos o químicos que evidencien la estabilidad. La influencia de los factores y condiciones presentados en el cuadro se describen más adelante.<sup>1</sup>

#### Cuadro 4. Condiciones de estrés usadas dentro de una formulación.

Prueba	Condiciones
<i>Sólido</i>	
Calor y humedad	4, 20, 30, 37° C ó 37° C/75% HR, 50 y 75° C.
Humedad	30, 45, 60, 75 y 90% HR* a TA
Estrés Físico	(cambio polimórfico)
<i>Solución Acuosa</i>	
pH	1, 3, 5, 7, 9 y 11 y TA y 37 °C Reflujo en 1N con HCl y NaOH
Luz +	UV (254 y 266 nm) y visible a TA
Oxidación +	Con oxígeno a TA

\*Soluciones Acuosas Saturadas con MgBr<sub>2</sub>, KNO<sub>2</sub>, NaBr, NaCl, KNO<sub>3</sub>.

TA: Temperatura Ambiente

+ A pH de máxima estabilidad y una solución acuosa simple.

El calor ya mencionado es un factor en la degradación en los ingredientes activos. Entonces los estudios de estabilidad acelerada deben ser desarrollados y controlados a temperaturas tales como 37, 45, y 50 ° C. Como lo refieren algunos autores.<sup>3</sup> o bien como lo establece la Norma Oficial Mexicana NOM 073 “Estabilidad de fármacos y medicamentos.”<sup>4</sup> (25°C ± 2°C / humedad ambiente o 60% ± 5% HR o 30°C ± 2°C / humedad ambiente o 65% ± 5% HR 25 y 40 ° C). Para algunos ingredientes activos que son extremadamente susceptible una rápida degradación (cuando la temperatura ambiente oscila por ejemplo: entre los 25-35 °C, tal como en algunas ciudades de la India), el producto debe almacenarse en lugares fríos (<25 °C) o en refrigeración (2-8 °C) para prolongar su vida media.<sup>1</sup>



## **1.5 Productos en dosificación líquida.**

Para formas farmacéuticas sólidas existe una gran cantidad de información de la influencia y del cómo evaluar esta temperatura sobre la estabilidad del fármaco y forma farmacéutica; sin embargo, para fármacos presentados en su forma líquida la información es muy escasa. Generalmente la información presentada está descrita para determinar la estabilidad del fármaco en su presentación líquida como producto terminado manejándose la influencia de temperaturas no tan extremas como las referidas para fármacos sólidos. Si embargo si se manejan a temperatura ambiente y de refrigeración para evaluar su estabilidad.<sup>3</sup> Partiendo de la consideración que toda formulación en presentación líquida es termodinámicamente menos estable que una formulación sólida.<sup>1</sup>

Los líquidos no tienen la gran fuerza cohesiva de los sólidos ni la débil de los gases; De este modo podemos considerar que un líquido es un gas muy comprimido o un sólido ligeramente liberado. Muchos de los procesos de descomposición actúan siempre, especialmente cuando el fármaco está en solución.<sup>6</sup>

Una solución estable mantiene su claridad, color, y olor original durante toda su vida de almacenamiento. La conservación de la claridad de una solución es una problemática importante de una prueba de estabilidad física, mientras para los comprimidos; son estables cuando mantienen su tamaño, forma, peso y color original en condiciones normales de manipulación y almacenamiento durante toda su vida.<sup>6</sup>

Bajo estas condiciones deberá observarse si existe cualquier cristalización o precipitación del sólido disuelto, para el caso de preparaciones estériles líquidas se recomienda evaluar la estabilidad a 120° C por 20 min para asegurar que el producto estéril, es estable en condiciones de altas temperaturas, tales como las que se usarán para la esterilización final del producto.<sup>3</sup>

## **1.6. Humectación.**

El contenido de agua y de humedad son factores importantes para lograr la estabilidad de una forma farmacéutica sólida. La ausencia o presencia de ambos podrán influir no solo en la degradación del producto sino también en sus características físicas (flujo y comprensibilidad), para el caso de principios activos líquidos estos factores no son relevantes. El secado es una operación importante en la fase primaria de la fabricación farmacéutica de sólidos (es decir, en la síntesis de principios activos) y habitualmente es la última etapa del proceso antes del envasado, siendo importante que la humedad residual sea suficientemente baja como para prevenir el deterioro del



producto durante su fabricación, almacenamiento y garantizar las propiedades de deslizamiento libre durante su uso.<sup>1</sup>

En consecuencia, la estabilidad, las propiedades de deslizamiento y la compactibilidad dependen de la humedad residual.<sup>5</sup>

### **1.6.1 Humedad.**

Es un factor independiente de la formulación, y puede tener un efecto sobre la estabilidad del producto, dependiendo del nivel de humedad del área proveniente. Muchas sustancias farmacéuticas, particularmente las sales solubles en agua, tienen la tendencia de absorber mezclas atmosféricas. Cuando contienen materiales higroscópicos, también cambios en el nivel de mezclado pueden influir en algunos parámetros tales como: estabilidad química, friabilidad, y compactibilidad. Ligeras variaciones en el contenido de agua puede conducir a hidrólisis de algunos principios activos.<sup>1</sup>

La humedad óptima puede ser determinada de acuerdo a los resultados de estabilidad obtenidos a partir de estudios de muestras expuestas a un rango de humedad relativa controlada, desarrollados y preparados con soluciones de sales saturadas. Donde el mezclado estará monitoreado a diferentes puntos representativos de muestreos (0-24 h) y almacenados (0-12 meses). Los métodos analíticos para monitorear el nivel de la mezcla pueden ser: (gravimetría, termogravimetría, Titulación por Karl Fischer, o cromatografía de gases), dependiendo de la precisión que se quiera tener.<sup>3</sup>

### **1.6.2 Hidrólisis**

La causa más probable de la inestabilidad de fármacos es la hidrólisis. Es evidente que el agua desempeña un papel dominante, pero en muchos casos está implicado pasivamente, en particular en las formas de dosificación sólidas. Aquí actúa como un vector de disolvente entre dos especies: que reaccionan en solución, a menudo saturados por lo que los estudios en solución diluida (el orden, la fuerza iónica y pH) pueden ser completamente engañosos.<sup>1</sup>

Para formas farmacéuticas líquidas esta aseveración esta íntimamente relacionada con el pKa del producto y el pH final que presente la forma farmacéutica.<sup>1</sup>

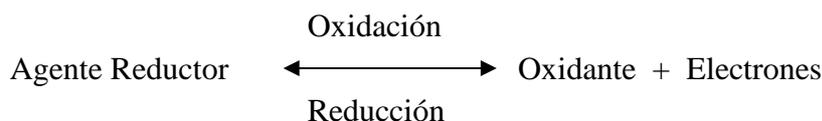


### 1.6.3 La influencia del pH

La degradación de la mayoría de los fármacos es catalizada por los extremos de pH, es decir, de alta concentración de iones hidrógeno  $[H^+]$  y baja concentración de iones hidroxilo  $[OH^-]$ , y muchos medicamentos son más estables entre pH 4 y 8. Los medicamentos débilmente ácidos y básicos son más solubles cuando se encuentran ionizados, y es entonces que la inestabilidad es probable. Esto lleva a un dilema potencial, ya que muchos fármacos potentes son poco solubles en el pH y la ionización es evidentemente un método para producir una solución. En algunos casos, por lo tanto, la inclusión de un solvente agua-miscible en la formulación incrementa la estabilidad por la ionización; además de reducir el extremo de pH necesario para lograr la solubilidad; contribuir a la solubilidad y la disminución de la actividad de agua mediante la reducción de la polaridad de la mezcla de los disolventes es bastante favorable, sin embargo, los disolventes pueden aumentar la degradación; esto se conoce como solvólisis.<sup>1</sup>

### 1.6.4 Oxidación

Considerando que, en la hidrólisis, el agua (y solventes), el pH y la temperatura son los principales factores que intervienen, la oxidación es controlada en gran parte por el medio ambiente: la luz, trazas de metal y oxígeno (agentes oxidantes). Reducción es un complemento de reacción (redox) y dos reactantes para un intercambio mutuo de electrones:



La oxidación es, por tanto, una pérdida de electrones y un agente oxidante debe ser capaz de tomar electrones. Cuando la oxidación es debido al oxígeno molecular, la reacción es espontánea a temperatura ambiente y se le conoce como auto-oxidación.<sup>1</sup>

### 1.6.5 Aire y Oxígeno.

En muchos casos, los componentes farmacéuticos son susceptibles a la degradación por oxidación en presencia de aire. La oxidación también juega un rol crítico en el desarrollo de la formulación incluyendo formas de dosificación *líquidas* orales o formas *líquidas* inyectables.<sup>3</sup>



### 1.6.6 Autoxidación.

El más común de los casos de descomposición por oxidación en las preparaciones farmacéuticas es la autoxidación, cuando en el proceso químico se presentan radicales libres, en general, la autoxidación es la reacción de los compuestos con el oxígeno molecular. El producto de la recombinación de los radicales tiene la suficiente energía para una re-disociación de la molécula. Para evitar la disociación, los radicales libres pueden ser terminados por un inhibidor de radicales libres (por ejemplo: metabisulfito de sodio, o hidrocloreuro de cisteína). Solo se necesita una pequeña cantidad de oxígeno para iniciar una reacción de autoxidación.<sup>3</sup>

**Estabilización.** Puede darse disolviendo oxígeno y es controlado por un monitoreo en concentraciones en agua desmineralizada o agua para inyectables. En el caso de productos *líquidos*, el nivel de líquido puede ser evaluado con nitrógeno en viales a escala, ampolleta, o frascos y la operación puede ser validada por la determinación de la cuantificación del oxígeno. Sin embargo, la selección de antioxidantes y agentes quelantes puede ayudar en mucho, teniendo la consideración de verificar la compatibilidad con los ingredientes activos.<sup>3</sup>

Algunas de las reacciones de descomposición envuelven procesos de oxidación-reducción, y en muchos casos, son influenciados por la concentración del ion hidrógeno (pH). El pH puede ser causal del incremento del potencial de oxidación del sistema, consecuentemente, un incremento en la inestabilidad de las soluciones.<sup>3</sup>

### 1.6.7 Agentes quelantes

Los agentes quelantes son complejos, que a diferencia de simples ligandos, por ejemplo, ferrocianuro ( $\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$ ), que forma complejos de sales por una sola unión proporcionada por un único par de electrones, son capaces de formar más de una unión. Una de las consecuencias de quelación es la formación de una estructura cíclica que tiene una elevada termodinámica y estabilidad térmica similar a los anillos aromáticos.<sup>1</sup>

### 1.6.8 Luz y Radiación.

Numerosos compuestos farmacéuticos son extremadamente sensibles a la luz y otros son susceptibles a la degradación fotoquímica por luz solar o luz fluorescente. Muchas reacciones son por fotólisis térmica; hay fármacos sensibles a la luz que pueden llegar a ser fotolábiles. Sin embargo, la energía proveniente de la radiación de la luz puede llegar a ser absorbida por las moléculas y causar una reacción fotolítica. Esta energía absorbida es suficiente para llevar a cabo una activación, entonces puede



provocar una posible degradación de la molécula. En algunos casos, las moléculas que absorbieron la luz no producen ninguna reacción, pero si originan energía para ser utilizada por otras moléculas, cuando son degradadas.<sup>3</sup>

Aunque la energía obtenida a partir de la luz puede ser el iniciador de una posible reacción, y esta a su vez provocar un proceso de oxidación, polimerización, reordenamiento estructural, etc. También la energía proveniente de la luz puede ser convertida en calor, una reacción fotolítica puede ser acompañada por una reacción térmica. Alternadamente, una reacción fotolítica puede producir una catálisis promovida por una reacción térmica.<sup>3</sup>

La luz solar en el rango visible, y en el rango de 290-380 nm UV puede causar fotodegradación. La luz UV es más dañina para fármacos fotolábiles comparada con la luz en el rango visible.<sup>3</sup>

La luz fluorescente emite la luz visible que es potencialmente dañina del rango de radiación entre 320-380 nm UV.<sup>3</sup>

**La estabilidad a la luz para productos farmacéuticos líquidos homogéneos**, puede ser determinada ante una exposición con luz UV. Una muestra es colocada en un lugar expuesto a (16 rotaciones/minuto) durante 5 h y a una distancia de 50 cm de una lámpara de vapor de mercurio de 750 Watts (W), los cambios en la composición pueden ser determinados y analizados.<sup>3</sup>

La estabilidad a la luz para productos farmacéuticos de fases sólidas heterogéneas, puede ser realizada contra la luz natural. La estabilidad puede ser determinada por un estudio de cambios químicos que le suceden a las muestras cuando son irradiadas durante 10 días por una lámpara de xenón de 150 W colocada a una distancia de 40 cm, la temperatura no debe exceder los 15° C.<sup>3</sup>

**Estabilización.** Usar frascos ámbar de vidrio que bloquean completamente la luz UV, donde puede ser una buena opción para resguardar las sustancias susceptibles de degradación por la luz. Así también, la alta intensidad de la luz hacia los productos puede ser disminuida con un empaquetamiento de material opaco resistente a la luz, por ejemplo de un material altamente resistente como los contenedores hechos de polietileno de alta densidad.<sup>3</sup>

### 1.6.9 Fotólisis

La oxidación, y en cierta medida, la hidrólisis, son a menudo catalizadas por la luz, dado que la energía está relacionada inversamente con la longitud de onda (Teoría



de Planck), de modo que los rayos UV > visible > IR. Y estos son independientes de la temperatura.<sup>1</sup>

Cuando las moléculas son expuestas a radiaciones electromagnéticas estas absorben las ondas de luz característica, UV/visible y espectroscopia IR, causando un incremento en la energía del compuesto. Esta energía (fotones) puede causar:

- Descomposición.
- Retención o transferencia.
- Conversión de calor.
- Emisión de luz en nuevas longitudes de onda. (fluorescencia o fosforescencia)<sup>1</sup>

Muchos medicamentos son fotolábiles y requieren una protección de la luz mediante el empleo de un material adecuado de empaque; empleando frascos de vidrio de color ámbar o cajas de cartón y papel aluminio para su resguardo y un adecuado almacenamiento. De esta forma se reduce el riesgo de presentar una fotólisis de los medicamentos.<sup>1</sup>

### **1.7 Estabilidad de medicamentos.**

Siempre que sea posible, los productos comerciales farmacéuticos deberían tener una vida útil de cinco años. La potencia no debe caer por debajo de 90 o 95% bajo la recomendación de las condiciones de almacenamiento y el producto aún debe mirar y desempeñar como lo hizo la primera vez fabricados.<sup>1</sup>

### **1.8 Compatibilidad con excipiente.**

El éxito de una formulación eficaz y estable, (líquida, inyectable, etc.), depende de la cuidadosa selección de los excipientes utilizados para facilitar la administración, promover la consistente liberación y biodisponibilidad del fármaco, y protegerlo de la degradación en todos sus ámbitos. Por lo que la determinación de la compatibilidad entre los ingredientes de las formulas es crítica en el desarrollo del medicamento. La mezcla entre los componentes de una formulación puede generar ciertas incompatibilidades.<sup>1</sup>

### **1.9 Tipos de Incompatibilidades.**

**Visual.** Algunas de estas incompatibilidades resultan por una inadecuada solubilidad o por reacciones de acido-base que producen una pobre solubilidad. También otras



incompatibilidades físicas, son producidas por la precipitación y/o por un cambio generado por calor en la formulación y presentado físicamente en un cambio de color.<sup>7</sup>

**Químicos.** Este tipo de incompatibilidades en el proceso de degradación de fármacos es irreversible y que puede producir productos terapéuticamente tóxicos. En muchos casos esta evidencia no es notada a simple vista.<sup>7</sup>

### 1.10 Incompatibilidades químicas.

**Concentración.** Una alta concentración de algunos fármacos en *solución* puede producir numerosas rutas de degradación por autocatálisis o por un cambio de pH debido a los efectos de los amortiguadores.<sup>7</sup>

La degradación de algunos fármacos en *solución* es dependiente a su concentración y ocurre aparentemente por un proceso de primer orden. Muy pocos fármacos son independientes de la concentración y presentan un proceso constante, por ejemplo cinéticas de orden cero; Sin embargo, La estabilidad de algunos fármacos se ve mejorada a altas concentraciones, posiblemente por la presencia de grandes cantidades de amortiguadores en sus dosis.<sup>7</sup>

**Carácter acido-base.** La reactividad acido-base de fármacos ionizados débiles esta relacionada con el pKa y la concentración, la solución a cierto pH y una ionización fuerte, temperatura, y la composición del sistema del solvente; La mayoría de fármacos son ligeramente insolubles debido a sus especies no ionizadas.<sup>7</sup>

**Oxidación-Reducción.** Esto envuelve algunos cambios de electrones y cambios de valencia en los estados de oxidación. Agentes oxidantes son reducidos y agentes reductores son oxidados en reacciones Redox.<sup>7</sup>

**Epimerización.** Esta se refiere a un cambio conformacional en el plano estructural por la sustitución de algunos compuestos en la estructura original de la molécula.<sup>7</sup>

**Cambio de color.** Un cambio de color u obscurecimiento, generalmente ocurre en soluciones de antibióticos. El cambio de color u obscurecimiento puede ser, pero no necesariamente, indicativo para una posible degradación química o una disminución de la eficacia terapéutica.<sup>7</sup>

#### 1.10.1 Recomendaciones generales para evitar incompatibilidades.

- Al preparar mezclas parenterales, y adicionar un fármaco a una solución de gran volumen parenteral (LVP), hay que realizar la mezcla completamente, y realizar una examinación visual después del mezclado con las sustancias.



- Algunas incompatibilidades, se muestran por un precipitado o coprecipitado resultante de reacciones acido-base, por requerir ciertas cantidades de concentraciones cuando se desarrollaron.
- Algunos precipitados son también muy pequeños y finos, y que solo una ligera coloración o la claridad en la solución puede ser señal para ser detectada. Estos son más difíciles de detectar en soluciones coloridas.<sup>7</sup>

### **1.11 Formas Farmacéuticas líquidas (Soluciones).**

Las formas farmacéuticas son útiles por diversos motivos y pueden administrarse por distintas vías: uso oral, introducción en las cavidades corporales o aplicación externa. La dosis puede ajustarse fácilmente mediante dilución, y la preparación líquida oral puede administrarse a niños o adultos incapaces de deglutir comprimidos o cápsulas. Los extractos eliminan la necesidad de aislar el fármaco en su forma pura y permiten la administración de varios componentes de un mismo origen (p. ej., extracto pancreático) y posibilitan el estudio preliminar de fármacos derivadas de fuentes naturales.<sup>6</sup>

Solución. Este preparado líquido, debe ser claro y homogéneo, es obtenido por disolución del o los fármacos y aditivos en agua u otro disolvente, y que se utiliza externa o internamente. Las soluciones inyectables, oftálmicas y óticas deben ser estériles y libres de partículas.<sup>19</sup>

La preparación de estas formas farmacéuticas requiere varias consideraciones por parte del farmacéutico: finalidad del fármaco, uso interno o externo, concentración del fármaco, selección del vehículo líquido, estabilidad física y química del fármaco, conservación de la preparación y uso de excipientes apropiados, como amortiguadores, solubilizantes, agentes suspensores, agentes emulsificantes, agentes para controlar la viscosidad, colorantes y aditivos para modificar el sabor.<sup>6</sup>

Dado que los fármacos se absorben en estado de disolución, a menudo se observa que la velocidad de absorción de una forma farmacéutica oral disminuye en el siguiente orden:

**Solución acuosa > suspensión acuosa > comprimido o cápsula.**

Algunos factores de la formulación que pueden afectar la biodisponibilidad y la farmacocinética de los fármacos en solución son en la concentración del fármaco, el volumen del líquido administrado, el pH, la capacidad del amortiguador, la tensión superficial, la densidad, la viscosidad y los excipientes. La estabilidad del componente activo en el producto final es un factor de gran importancia para el formulador. En



general, los fármacos son menos estables en los medios acuosos que en el estado sólido; por lo tanto, es importante estabilizar y conservar en particular las soluciones, las suspensiones y las emulsiones que contengan agua. En estos productos puede producirse ciertas reacciones químicas simples, como la interacción entre los componentes (lo que refleja una formulación deficiente); la interacción entre el envase y el producto, que puede alterar el pH del producto y, en el caso de componentes sensibles al pH, provocar la formación ulterior de precipitados o de una reacción directa con agua (p. ej., hidrólisis).<sup>6</sup>

Las reacciones más complejas, por lo general involucran al oxígeno. Los formuladores utilizan el término autooxidación cuando los componentes del producto reaccionan con oxígeno pero sin interferencia externa importante. Estas reacciones deben ser desencadenadas por el calor, la luz (incluyendo la energía radiante ultravioleta), los peróxidos u otros componentes lábiles o metales pesados.<sup>6</sup>

Otro punto importante a considerar es la posible contaminación bacteriana de las preparaciones líquidas, ya que estas pueden ser causadas por los microorganismos como especies de *Salmonella*, *Escherichia coli*, ciertas especies de *Pseudomonas*, entre ellas *P. aeruginosa*; y *Staphylococcus aureus*, La United States Pharmacopeia (USP) recomienda evaluar ciertas clases de productos para determinar recuento de microorganismos y la presencia de indicadores específicos de contaminación bacteriana; por ejemplo, los productos naturales de origen vegetal, animal, y algunos productos minerales para garantizar la ausencia de *Salmonella*, las soluciones y suspensiones orales para garantizar la ausencia de *E. coli*, los productos de aplicación tópica para garantizar la ausencia de *P. aeruginosa* y *S. aureus* y los productos para administración rectal, uretral o vaginal para garantizar la ausencia de levaduras y hongos (mohos).<sup>6</sup>

Controles de calidad que se realizan a formas farmacéuticas líquidas (soluciones, suspensiones, emulsiones) son; Apariencia, precipitación, pH, densidad, color, redispensabilidad (suspensiones), claridad (soluciones), homogeneidad, viscosidad, entre otros.<sup>20</sup>

### **1.11.1 Preparación de soluciones. Existen al menos tres formas distintas, descritas de forma general en los siguientes párrafos.**

**Solución simple.** Esta se prepara disolviendo el soluto en la mayor parte del solvente, mezclando hasta la disolución y agregando una cantidad suficiente de solvente hasta alcanzar el volumen adecuado.<sup>6</sup>



**Solución por reacción química.** Estas soluciones se preparan por reacción de dos o más solutos entre sí en un solvente apropiado, un ejemplo está dado por la solución tópica de subacetato de aluminio grado USP.<sup>6</sup>

**Solución por extracción.** Los fármacos o productos farmacéuticos de origen vegetal o animal a menudo se extraen con agua o con agua que contiene otras sustancias. Las preparaciones de este tipo pueden clasificarse como soluciones, pero con mayor frecuencia se les clasifica como extractos.<sup>6</sup>

### 1.12 Preparaciones dérmicas.

Son preparados farmacéuticos que tienen propiedades terapéuticas sobre la piel y que como medicamentos se emplean para curar las alteraciones provocadas por las agresiones físicas, químicas o biológicas a las que se encuentra expuesta la piel.<sup>19</sup>

Las formas farmacéuticas más empleadas son las siguientes: pomadas o ungüentos que son preparaciones sólidas de consistencia blanda, o también pueden ser *soluciones* o dispersiones de uno o más fármacos en bases no acuosas, adecuadas y formuladas de tal manera que la preparación es esencialmente inmisible con la secreción de la piel. Son usados como emolientes para aplicar medicamentos a la piel con fines protectores, terapéuticos o profilácticos donde se desea un grado de oclusión. Pueden contener conservadores antimicrobianos adecuados.<sup>19</sup>

### 1.13 Preformulación

La preformulación puede describirse como una fase del proceso de investigación farmacéutica y desarrollo en la que el farmacéutico responsable caracteriza las propiedades físicas y químicas del fármaco con el fin de proporcionar los datos esenciales para el desarrollo de formas farmacéuticas estables, seguras y eficaces.<sup>8</sup>

Una característica importante durante el desarrollo y que se debe tomar en cuenta en una forma farmacéutica es el entendimiento de las propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas del fármaco.<sup>8</sup>

La preformulación puede describirse como un proceso de optimización del fármaco a través de la determinación y/o definición de las propiedades físico-químicas consideradas importantes en una formulación estable, efectiva y segura. En la evaluación también se consideran las posibles interacciones con diversos componentes inertes destinados a usarse en la forma farmacéutica final.<sup>9</sup>

Los estudios de preformulación son esenciales para el conocimiento fundamentado; cuando se realizan de forma adecuada y se evidencian, colaboran para



determinar el derivado o estructura del fármaco y/o forma farmacéutica y permite anticipar problemas en la formulación e identificar caminos lógicos para el desarrollo de la tecnología del medicamento.<sup>8</sup>

Durante el estudio de preformulación es imprescindible mantener cierto grado de flexibilidad, los aspectos que pueden causar problemas se deben identificar tempranamente. Entre las consecuencias de un mal trabajo de preformulación están los siguientes puntos:

- Posible uso inadecuado del activo.
- Mala estabilidad del principio activo.
- Costos elevados de producción.
- Prolongación del tiempo de desarrollo.<sup>8</sup>

#### **1.13.1 Etapas de la preformulación.**

La preformulación se inicia con la recepción de un nuevo fármaco o uno ya existente pero que se requiere en otra forma farmacéutica. Para realizar dicha investigación se toman en cuenta los siguientes puntos.<sup>10</sup>

- a) Revisión bibliográfica.**
- b) Caracterización físico-química del principio activo.**
- c) Estudios de estabilidad.**
- d) Estudios de compatibilidad del activo-excipientes.<sup>10</sup>**

##### **a) Revisión bibliográfica:**

Se debe realizar una investigación exhaustiva de la literatura referente al principio activo, al posible producto y proceso, a los métodos de evaluación y al objetivo terapéutico y mercado a conseguir, evitando una posible pérdida de tiempo.<sup>10</sup>

##### **b) Caracterización físico-química del principio activo.**

En este punto se requiere la información físico-química generada para caracterizar el principio activo, algunos de ellos son pH, solubilidad, descripción,



análisis UV, valoración, densidad, estabilidad en solución, pH, etc. Con estos análisis se puede reducir material, tiempo y costos de la investigación.<sup>10</sup>

### **c) Estudios de estabilidad.**

En la etapa de preformulación los estudios de estabilidad del activo, generalmente se enfocan a cuantificar la estabilidad química de nuevos fármacos. Estos estudios incluyen análisis en estado sólido y en solución bajo condiciones de manipulación, formulación, almacenaje y administración.<sup>10</sup>

La evaluación de la estabilidad físico-química de un fármaco nuevo es una función importante del grupo encargado de la preformulación. El trabajo inicial debe encaminarse a identificar los factores que podrían alterar al fármaco que se estudia. El farmacéutico puede anticipar de entrada el posible tipo de degradación que habrá de experimentar un compuesto examinando su estructura química. Además, en el comienzo de la fase de preformulación no se suele contar con un método de análisis que indique la estabilidad, de tal manera que para estimar la estabilidad de forma preliminar se puede recurrir a las técnicas de cromatografía en capa fina (CCF).<sup>10</sup>

Por lo general las muestras se someten a diversas condiciones de temperatura 20, 40 y 60° C, así como a luz y humedad. Las muestras se tendrán que analizar periódicamente para verificar cambios físicos, químicos por su degradación.<sup>8</sup>

### **d) Estudios de compatibilidad del activo-excipientes.**

En esta etapa del estudio se identifican las condiciones de almacenaje estables para un fármaco en estado sólido así como los excipientes compatibles para una formulación, generalmente se requieren muestras en viales cerrados que se exponen a varias temperaturas, e intensidades de luz por dos o tres meses.<sup>9</sup>

Después de cumplir el tiempo fijado de las muestras, son retiradas y analizadas por CCF.<sup>9</sup>

Los excipientes farmacéuticos solubilizan, suspenden, imparten viscosidad, diluyen, emulsifican, estabilizan, conservan, colorean, saborizan, endulzan y adicionan una gran variedad de agentes medicinales, dentro de formas farmacéuticas. La selección general de ellos que haga el formulador debe ser también cuidadosa, de tal forma que se considere para cada excipiente su utilidad específica y su cantidad requerida para obtenerla, así como su empleo en diversas funciones, de manera que se reduzca la cantidad total y el número requerido.<sup>10</sup>



## 1.14 Formulación.

La etapa de formulación comprende la inclusión de un principio activo dentro de una forma farmacéutica efectiva y conveniente para un uso deseado. Para que cumpla su propósito es recomendable tener un reporte completo de los estudios de preformulación así como los métodos de análisis empleados y apoyados por la bibliografía correspondiente.<sup>9</sup>

Durante esta etapa generalmente se fabrican lotes de regular tamaño en los que varían los niveles de los excipientes dentro de rangos estrechos con el fin de mejorar determinadas especificaciones cuantificables del producto y obtener un mayor conocimiento del valor de los factores que afectan su calidad. El uso del diseño y análisis de los experimentos por medio de técnicas estadísticas o matemáticas facilitan en gran medida la obtención de dicho objetivo.<sup>10</sup>

Una vez optimizadas las concentraciones de los excipientes esenciales de la fórmula se procede a elaborar lote piloto. Los objetivos básicos de los lotes piloto son:

- Comprobar que la fórmula y/o proceso desarrollado en el laboratorio puede reproducirse a una escala de mayor tamaño.
- Descubrir operaciones que por diferentes razones no se pueden aplicar en la planta de fabricación.<sup>10</sup>

## 1.15 Aloín. Sustancia Activa.

### 1.15.1 Nombre genérico.

*Áloe vera* (L.) Burm, antes *Áloe barbadensis* Mill ó *Áloe Barbadosis* Millar.<sup>11, 15, 18</sup>

### 1.15.2 Sinónimos.

*Kynysara*, *Ghrita Kumasi* (Ayur.), *Lu hui ye* (Chin.), *Áloe*, *barbados aloes*, *Curacao Aloe s* (Engl.), *Aloés* (Fr.) *Curacao-Aloes* (Ger.), *Áloe Barbadosis* (Lat.) *Áloe de Barbados* (Spa.), *Musabbar* (Unani).<sup>11</sup>

### 1.15.3 Nombre químico.

Barbaloín ó Aloín.<sup>12</sup> Mayormente expresado como derivados del 1,8-dihidroxiantracenos con 25 a 49 % de aloín. Aloín es una mezcla del diastereoisomero de Aloín A y B. Aloín A con una configuración 10S, 1'S se produce biosintéticamente y es convertido secundariamente a Aloín B con una configuración 10R, 1'S. El fármaco



también contiene pequeñas cantidades de Aloe-emodina y crisofanol incluyendo sus glicósidos. La característica para Aloe de Barbados es la presencia del 7-hydroxialoin A y B, los cuales están ausentes en el Aloe Cape.<sup>11</sup> Figura 1.

#### 1.15.4 Fórmula condensada.

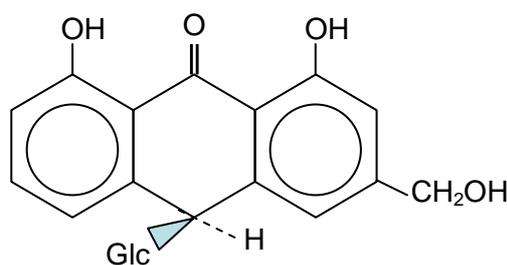
10-β-D-Glucopyranosyl-1,8-dihydroxy-3-(hydroxymethyl)-9(10H) antracene, 9Cl. Barbaloin.<sup>12</sup>

#### 1.15.5 Fórmula desarrollada.



#### 1.15.6 Fórmula estructural.

La fórmula estructural del Aloín (Aloína) o también llamada Barbaloin (Barbaloina), se presenta en la figura 1.



Aloin (barbaloin).

Figura 1. Estructura química del Aloín o barbaloina.<sup>13</sup>

#### 1.16 Descripción macroscópica.<sup>18</sup>

Áloe en polvo presenta una coloración entre café amarillento a café rojizo oscuro; un análisis al microscopio muestra fragmentos con numerosos cristales de color café verdoso o café translucido.<sup>18</sup>

En forma líquida es un jugo espeso obtenido de hojas de diversas especies de Aloe Perryi Baker, conocido en el comercio con el nombre de Aloe Socotrina o Aloe de las Barbadas, se le conoce también como Aloe de Curazao y Aloe del Cabo (Fam. Liliáceas).<sup>19</sup>



### 1.16.1 Olor.

Característico y penetrante.<sup>11</sup>

### 1.16.2 Sabor.

Amargo y desagradable.<sup>11</sup>

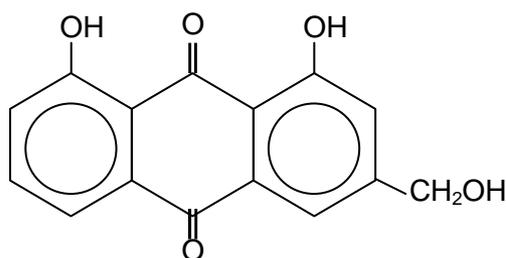
### 1.16.3 Color.

Café amarillento a café rojizo oscuro.<sup>18</sup>

## 1.17 Propiedades químicas.

### 1.17.1 Reactividad química (principales grupos funcionales a reaccionar).

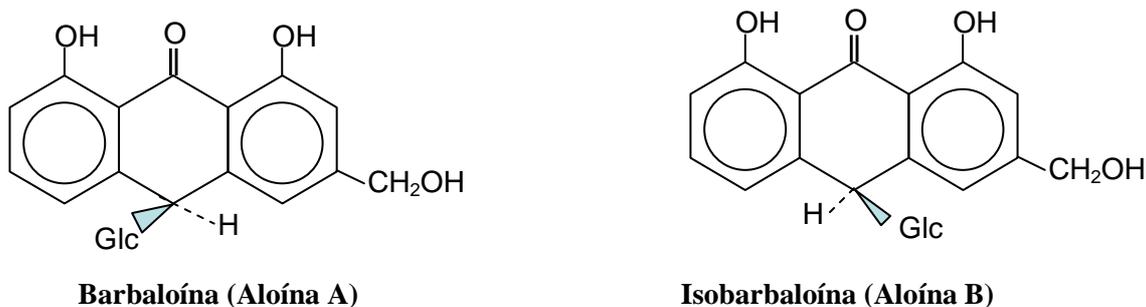
La Aloe-emodina (figura 2) se halla en las hojas carnosas de los Aloe spp.<sup>14</sup>



Áloe-emodina.

Figura 2. Estructura química de la Aloe-emodina.<sup>13</sup>

La parte interna de la hoja de Aloe vera L, es un gel cristalino e inodoro. El gel de Aloe vera, contiene aproximadamente 99.5 % de agua y el resto está constituido por Aloe-emodina, barbaloinas A y B (figura 3), y otros elementos.<sup>14</sup>



Barbaloina (Aloína A)

Iso-barbaloina (Aloína B)

Figura 3. Antroquinonas de Aloe spp.<sup>14</sup>



Los glicósidos antraquinónicos del *Áloe*, durante su almacenamiento y la extracción, están sometidos a reacciones de hidrólisis, la ruptura enzimática del enlace C-glicosilo y la posterior oxidación de la antrona-antranol producen antroquinonas libres.<sup>14</sup>

Oxidación selectiva. *Áloe-emodina* al ser tratada en forma sucesiva con anhídrido acético, luego con ácido crómico y finalmente con agua, produce el ácido antraquinon-5,5-dihidroxi-2-carboxílico, como se observa en la figura 4.<sup>14</sup>

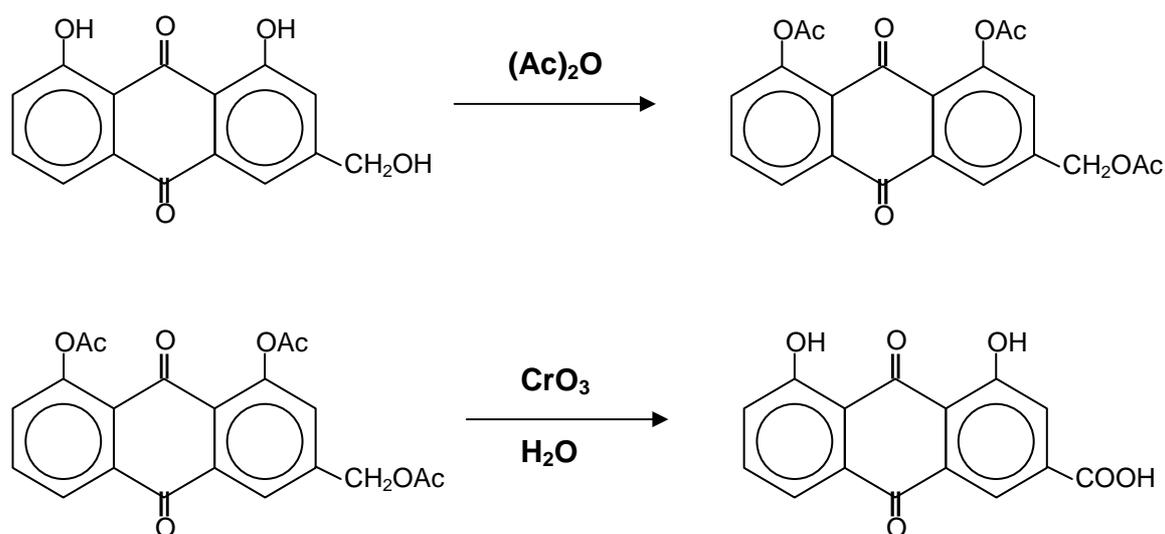


Figura 4. Oxidación selectiva de *Áloe-emodina*.<sup>14</sup>

## 1.18 Propiedades físicas.

### 1.18.1 Solubilidad y/o miscibilidad.

En estado sólido, prácticamente insoluble en etanol caliente (96%); parcialmente soluble en agua hirviendo y prácticamente insoluble en cloroformo y éter.<sup>15</sup> El extracto líquido es fácilmente miscible en agua.

### 1.18.2 Espectros de Absorción

Los Espectros de Absorción Infrarroja, de las antroquinonas fenólicas obtenidos de diferente origen de extracción del *Áloe vera* (sábila, gel y piel), y de aloín (sustancia de referencia), los espectros de absorción ultravioleta de las antroquinonas fenólicas obtenidos de los orígenes anteriormente mencionados y un espectro de absorción de fluorescencia, son presentados en las figuras 5 a la 12.<sup>15, 24</sup>

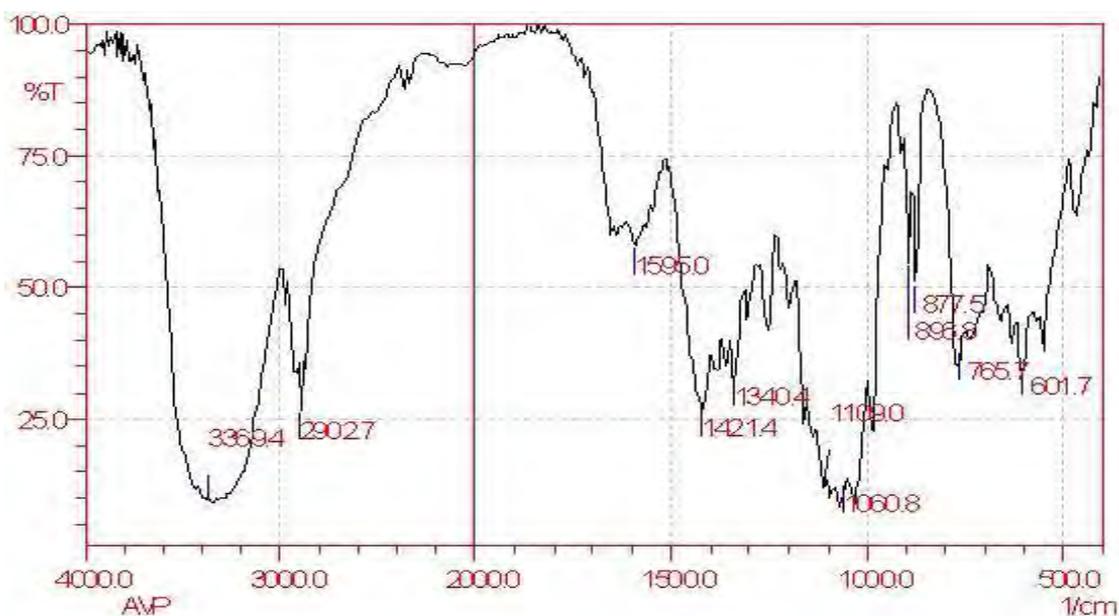


Figura 5. Espectro de absorción Infrarroja, para un extracto de *Áloe vera* obtenido de la *sábila* de la planta.<sup>23</sup>

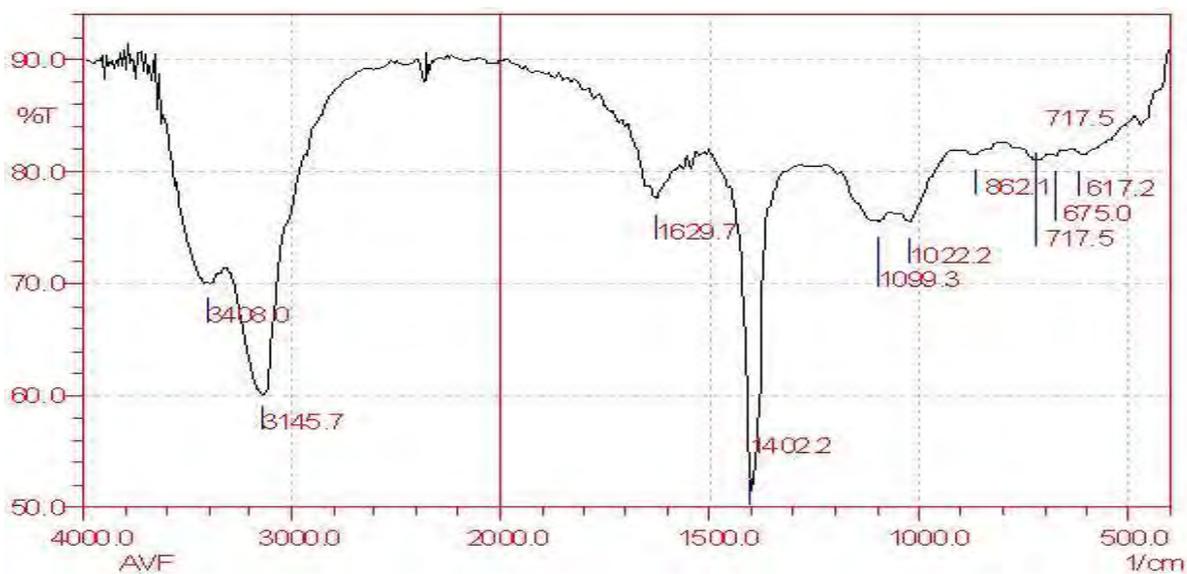


Figura 6. Espectro de absorción Infrarroja, para un extracto de *Áloe vera* obtenido del *gel* de la planta.<sup>23</sup>



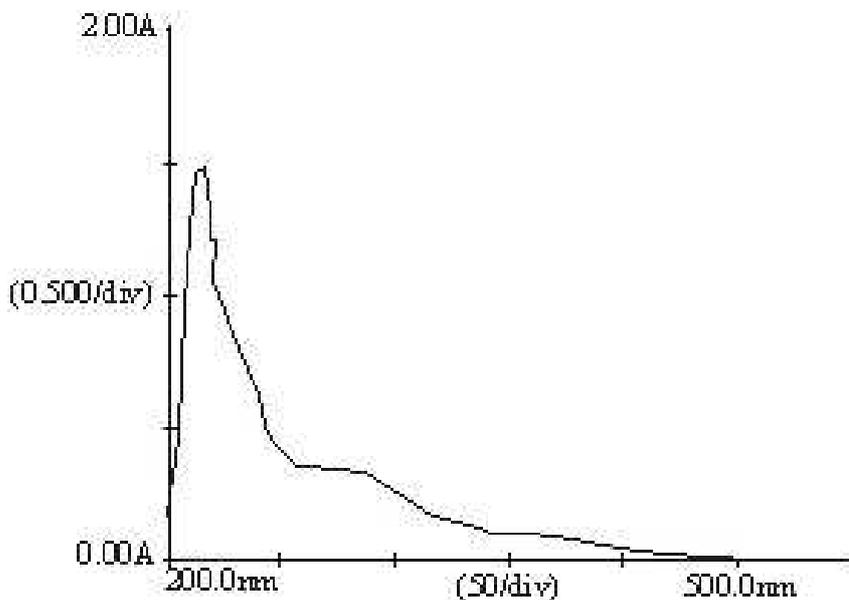


Figura 9. Espectro de absorción ultravioleta, para un extracto de Aloe vera obtenido de la *sábila* de la planta.<sup>23</sup>

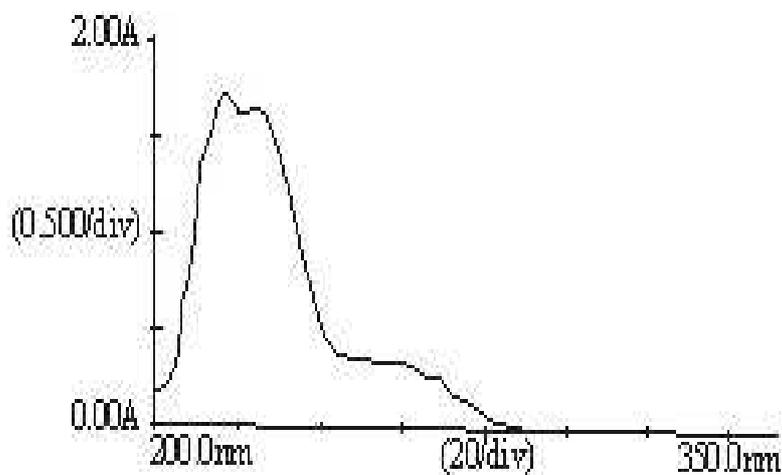


Figura 10. Espectro de absorción ultravioleta, para un extracto de Aloe vera obtenido del *gel* de la planta.<sup>23</sup>

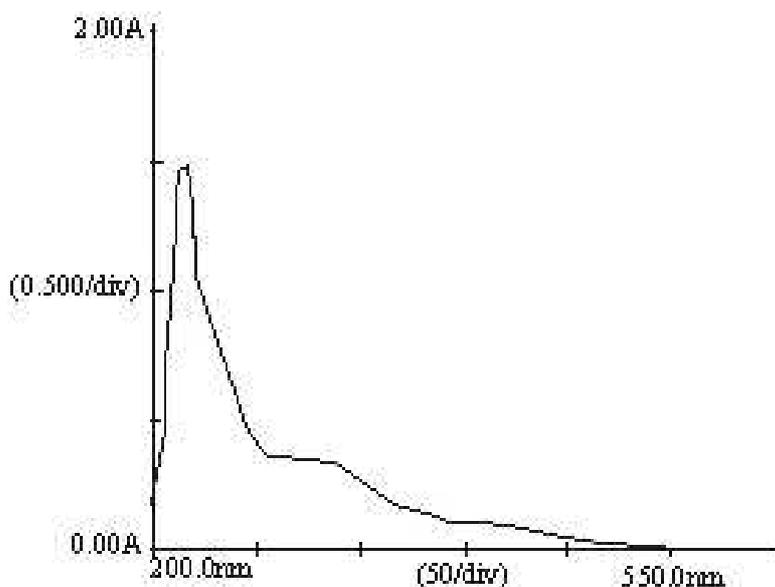


Figura 11. Espectro de absorción ultravioleta, para un extracto de *Áloe vera* obtenido de la *piel* de la planta.<sup>23</sup>

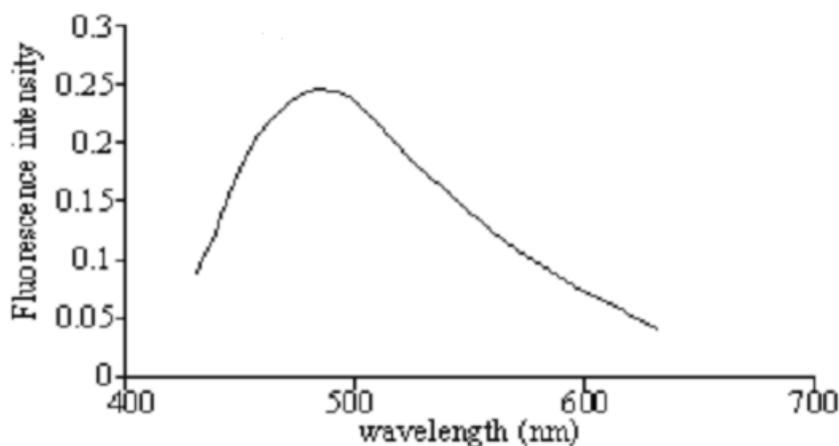


Figura 12. Espectro de fluorescencia de un extracto de *Áloe vera* obtenido de la fracción metabólica de la *sábila* de la planta.<sup>23</sup>

## 1.19 Propiedades Biológicas.

### 1.19.1 Farmacología.

El *Áloe* es usado como un potente laxante (efecto purgativo); es conocido que suprime la secreción ácida del estómago, tiene una acción antiinflamatoria y cura quemaduras por radiación; También reduce los niveles de glucosa en la sangre en casos de diabetes y se reporta que estimula respuestas inmunes en caso de cáncer.<sup>11, 23</sup>



Las antroquinonas son quinonas tricíclicas derivadas del antraceno y constituyen el grupo más interesante de quinonas. Pueden llevar funciones hidroxílicas en su estructura en diversas posiciones: si poseen dos grupos OH en las posiciones 1 y 2, tienen propiedades colorantes; si éstos se encuentran en las posiciones 1 y 8, el efecto es laxante, un radical de carbono en posición 3 y lo puede tener o no, sobre el carbono de posición 6, un radical OH u OCH<sub>3</sub>. Generalmente en los vegetales se encuentran en forma heterosídica, es decir unidas a azúcares mayoritariamente a la glucosa, en ocasiones ramnosa y solo ocasionalmente algún azúcar diferente, en unión *O*-heterosídica (por los OH de las posiciones 1 u 8, a veces 6). Aparecen también *C*-heterosidos, es decir uniones directas carbono-carbono (C-10), o más de un azúcar sobre la misma molécula en diversas posiciones (a la vez *O*- y *C*-heterosido). Pueden encontrarse también los derivados antroquinónicos en forma oxidada (antroquinona) o en forma reducida (generalmente se habla de antronas), y ser monómeros o dímeros (diantronas).<sup>33</sup>

Las plantas que contienen estos compuestos son especies vegetales que pueden comportarse como laxantes o como purgantes según las dosis administradas. Las antroquinonas libres en forma reducida son muy irritantes y además, las formas libres geninas o gliconas se eliminan al alcanzar el intestino delgado por lo que se prefiere administrar formas antroquinónicas heterosídicas (*O*-heterosidos de antroquinonas, *C*-heterosidos de antronas) o formas dímeras (*O*-heterosidos de diantronas), que carezcan del carbono metilénico. Posteriormente estas formas se hidrolizan en el intestino grueso y las formas oxidadas se reducen *in situ*, debiéndose la acción por tanto a las formas libres y reducidas. La acción tiene lugar en el colon, aumentando la motilidad intestinal por acción directa sobre las terminaciones nerviosas y actuando también sobre el movimiento de agua y electrolitos. Diversos ensayos experimentales han permitido dilucidar el mecanismo de acción de estos compuestos. Los laxantes estimulantes son aquellos que estimulan el peristaltismo vía irritación de la mucosa o actividad intraneural sobre el plexo nervioso y como resultado incrementan la motilidad. Pero es sumamente importante igualmente su acción sobre las células de la mucosa del colon: incremento de la estimulación de la secreción de Cl<sup>-</sup> disminuyendo la absorción de líquido y electrolitos. Originando por consiguiente un incremento de agua y electrolitos en el lumen colónico lo que da lugar a un aumento de la presión en el intestino y por ello a una acción laxante.<sup>32</sup>

Los derivados hidroxiantracénicos inhiben la actividad Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPásica y provocan una disminución de la reabsorción de agua, sodio y cloro, así como un aumento de la secreción de potasio a nivel de la mucosa intestinal. También pueden estar implicados otros mecanismos como son la estimulación de la síntesis de PGE<sub>2</sub>, un mecanismo Ca<sup>2+</sup>-dependiente o estimulación de histamina y 5-hidroxitriptamina.

Los compuestos antroquinónicos se utilizan en casos de estreñimiento y cuando es necesaria una evacuación intestinal con heces blandas, debiendo limitarse su uso a periodos cortos de tiempo. Tardan cierto tiempo en actuar, entre 6 y 8-12 horas después de su administración, por lo que se recomienda ésta por la noche para que el efecto tenga lugar a la mañana siguiente.



### 1.19.2 Toxicidad.

La dosis tóxica de Aloe puede causar severas diarreas hemorrágicas y daños en riñón, provocando daños fatales. Una dosis de 1g al día, es considerada letal.<sup>11</sup>

### 1.19.3 Metabolismo

Oralmente administrado el Aloín es pobremente absorbido, se hidroliza por las estéarasas secretadas por la microflora intestinal. Una vez que la unión C-glicosído es hidrolizado, su forma Aloe-emodin antrona, es auto-oxidativa a la quinona Aloe-emodin como se observa en la figura 13.<sup>11, 12, 13, 14,</sup>

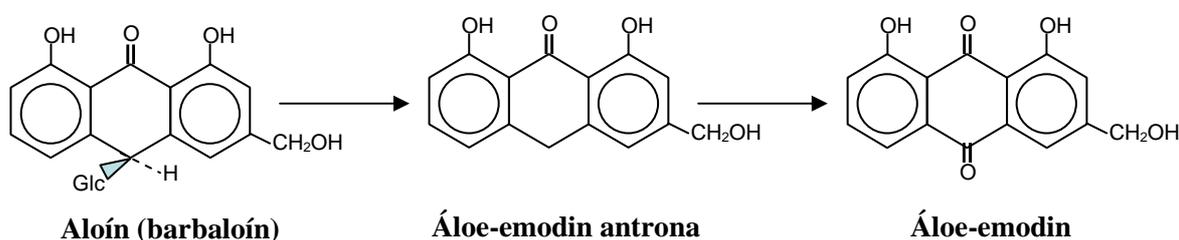


Figura 13. Degradación del aloín.<sup>13</sup>

### 1.19.4 Vías de administración.

Tópica y oral. Las dosis tienden generalmente a estar entre un rango de 100 a 300 mg.<sup>27</sup>

### 1.19.5 Contraindicaciones y efectos Adversos.

Contraindicaciones: Se recomienda no emplear en pacientes con obstrucción intestinal, leve inflamación, enfermedades gastrointestinales, colitis ulcerativas, apendicitis, dolor abdominal. No usar en niños menores de 12 años de edad o durante el embarazo.

Efectos adversos: El uso crónico de antroquinonas como laxantes interfiere con el balance electrolítico, particularmente debido a una disminución de potasio y una baja en sodio provocando una deshidratación. En pacientes con enfermedades del corazón, el nivel de potasio puede causar arritmias cardiacas. Además el uso frecuente de antroquinonas daña el epitelio del intestino y causa daños irreversibles en la mucosa muscular.<sup>20, 32</sup>

### 1.19.6 Presentaciones Comerciales.

Geles, polvos, cápsulas, cremas, extractos, tabletas, etc.<sup>23, 32</sup>



## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los principios activos pueden ser administrados solo o en combinación con uno o varios excipientes. La forma farmacéutica utilizada para administrar un ingrediente activo requiere de un trabajo previo de caracterización física, química y algunas veces biológica de los activos y excipientes a utilizar. Activos y excipientes deben ser compatibles para producir un medicamento eficaz, atractivo y fácil de administrar.

Antes de formular un activo en una forma farmacéutica es esencial caracterizarla física y químicamente. Los estudios de preformulación pueden incluir la descripción física, el tamaño de partícula, solubilidad, pKa, pH, estabilidad, compatibilidad de excipientes, entre otros. La mayoría de las sustancias que se emplean para el desarrollo farmacéutico son polvos sólidos, donde gran parte de estos son químicamente puros y con características tales que la información referente al como evaluar las condiciones anteriores es muy amplia, situación que no sucede generalmente para extractos herbolarios con actividad farmacológica.

El uso de medicamentos o remedios herbolarios está en crecimiento continuo y ampliamente difundido en nuestros días, desafortunadamente muchos de los productos tales como sales herbolarias, vitaminas y suplementos disponibles para su venta no cumplen con los estándares de calidad, seguridad y eficacia, que los médicos y pacientes esperan. Los remedios herbolarios han sido y siguen siendo un sistema de salud alternativo a la medicación alópata. La Organización Mundial de la Salud, estimó que en 1985 el 75 % de la población mundial es decir, cerca de 4 billones de personas, ocupan los remedios medicinales herbolarios como una alternativa de curación. Países como Alemania regulan la calidad, seguridad y eficacia de los remedios herbolarios de igual forma que los medicamentos alópatas.<sup>16</sup>

Se conoce que la variabilidad en la respuesta biológica de un medicamento o remedio herbolario no solamente depende de la naturaleza y características de la planta, también de su procesamiento, presentación y estabilidad.<sup>17</sup>

En México en 2001, se presenta la primera edición de la Farmacopea Herbolaria, como una respuesta a regular la calidad de los extractos herbolarios que serán usados para presentaciones posteriores como remedios o medicamentos herbolarios.

Conociendo que los estudios de preformulación, formulación y estabilidad, proporcionan la información para establecer las propiedades y condiciones necesarias para garantizar la calidad de la forma farmacéutica final, tanto para medicamentos alópatas como para formas farmacéuticas presentadas como remedios herbolarios y ante la necesidad de contar con una forma farmacéutica estable de extracto herbolario (aloín), se desarrollará, obtendrá y evaluará una formulación para una forma farmacéutica líquida estable de uso tópico para un remedio herbolario.



### **III. OBJETIVO GENERAL**

Proponer una formulación de un extracto herbolario para una forma farmacéutica líquida tópica, mediante los estudios de preformulación y formulación.

#### **3.1 Objetivos particulares.**

- Caracterizar física y químicamente el extracto herbolario.
- Establecer estudios de compatibilidad extracto-excipientes con base a una forma farmacéutica tópica, con los excipientes y/o aditivos correspondientes.
- Proponer las formulaciones con base a los estudios de compatibilidad farmacéutica.
- Establecer la posible forma farmacéutica tópica final.
- Caracterizar la forma farmacéutica tópica finalmente seleccionada como producto terminado.

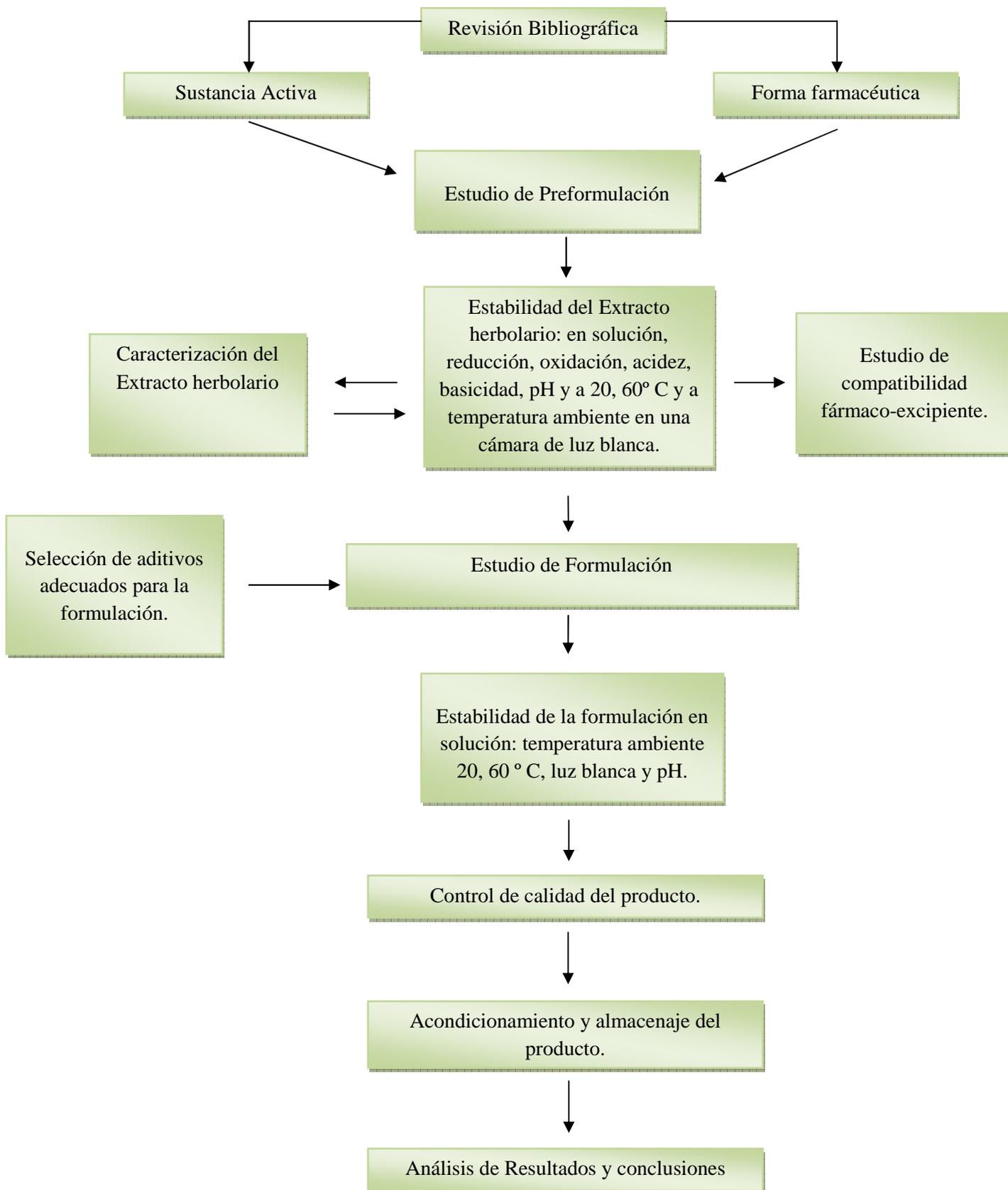


## **IV. HIPÓTESIS**

A través de estudios de preformulación, y compatibilidad se propondrá una formulación líquida estable para uso tópico, que cumpla con los criterios de producto terminado inherentes a la propia forma farmacéutica, a nivel piloto.



## V. DIAGRAMA DE LA METODOLOGÍA





## **VI. MATERIAL Y EQUIPO**

- ✓ Vasos de precipitados 25, 50, 100, 150, 250 y 400 mL.
- ✓ Probetas graduadas 25, 50 y 100 mL.
- ✓ Pipetas graduadas y serológicas 1, 2, 5 y 10 mL.
- ✓ Cajas petri.
- ✓ Porta objetos.
- ✓ Matraz erlenmeyer de 25, 125 y 250 mL.
- ✓ Barras magnéticas.
- ✓ Agitador de vidrio.
- ✓ Celdas de cuarzo.
- ✓ Vortex.
- ✓ Perilla de seguridad.
- ✓ Pinzas de tres dedos con nuez.
- ✓ Parrilla de calentamiento y agitación.
- ✓ Embudo Buchner.
- ✓ Soporte Universal.
- ✓ Crisol de porcelana
- ✓ Picnómetro para líquidos.

### **5.1 Equipo**

- ✓ Espectrofotómetro. Spectrophotometer Perkin-Elmer lambda 2 UV/VIS
- ✓ Potenciómetro. HANNA pH 213
- ✓ Estufas. CAISA Mod. LNC242TR (20 Y 60 °C)
- ✓ Balanza Analítica. ADAM PW254
- ✓ Viscosímetro BROOKFIELD LVT

### **5.2 Sustancias de referencia.**

- ✓ Aloin 99.87% Aldrich



## VII. METODOLOGÍA

### 7.0 Control de Calidad

#### 7.1 Descripción.<sup>18</sup>

Se realiza la inspección visual, observando el líquido depositado en un vaso de precipitado.

#### 7.2 Ensayo de identidad.<sup>18</sup>

##### 7.2.1 (a) Cromatografía capa delgada.<sup>18</sup>

**Soporte.** Gel de sílice G.

**Fase Móvil.** Mezcla de Agua: Metanol: Acetato de etilo (13:17:100)

**Preparación de referencia.** Se disuelve 10 mg de sustancia de referencia en agua y diluye hasta 5 mL con el mismo disolvente.

**Procedimiento (a1).** Se aplica a una cromatoplaque, por separado, 10 µL de cada preparación. Se desarrolla la cromatoplaque, hasta que la fase móvil recorra 4 cm aproximadamente a partir del punto de aplicación. Se retira la cromatoplaque y se deja secar al aire. Se rocía con el revelador de solución metanólica de KOH al 10% y se examina la cromatoplaque bajo lámpara de luz UV 365 nm.

**Procedimiento (a2):** Se aplica con un capilar a la cromatoplaque, por separado cada preparación. Se desarrolla la cromatoplaque, hasta que la fase móvil recorra casi 4 cm a partir del punto de aplicación. Se retira la cromatoplaque y se deja secar al aire. Se revela usando una cámara saturada de yodo.

**7.2.2 (b2)** A 2 mL de Aloe se le agrega 100 mL de agua en ebullición, se deja enfriar y se le adiciona 1 g de talco, lo anterior es filtrado por gravedad. A 10 mL del filtrado se le añade 0.25 g de tetraborato disódico y se calienta hasta disolución completa. Se transfiere 2 mL de esta solución a 20 ml de agua.<sup>18</sup>

**7.2.3 (b3)** A 5 mL del filtrado obtenido en el ensayo de identidad b2 se le añade 1 mL de agua de bromo recién preparada.<sup>18</sup>



### 7.3 Cenizas Totales.<sup>18</sup>

**Procedimiento:** Se coloca 1 mL de muestra, en un crisol calcinado y a peso constante. Se calienta suavemente hasta eliminar completamente la aparición de humos blancos y se lleva la calcinación de la muestra en una mufla manteniendo la temperatura entre 500 y 600° C durante dos horas. Se deja enfriar en un desecador y se pesa. Se calcula el por ciento de cenizas totales en el material después de la ignición de la siguiente forma:

$$(Pr/Pi)*100$$

Donde:

Pr. Peso del residuo

Pi: Peso de la muestra inicial.

#### 7.3.1 Valoración.<sup>18</sup>

**Procedimiento:** Colocar en un matraz erlenmeyer de 250 mL, 20 mL del extracto. Se añade 2.0 mL de metanol, 5.0 mL de agua, y se calienta a 60° C, añadiendo 75 mL más de agua. Se continúa calentando a la misma temperatura y se agita durante 30 min. Se enfría, se filtra a un matraz aforado, lavar el matraz erlenmeyer y el filtro con 20 mL de agua, se añade los líquidos del lavado al matraz aforado y se diluye hasta 1000 mL con agua. Llevar 10 mL de esta solución a un matraz bola de 100 mL que contenga 1.0 mL de solución de cloruro férrico 600 g/L y 6.0 mL de ácido clorhídrico. Se calienta a reflujo en un baño de agua durante 4 h, con el nivel de agua por encima del nivel del líquido del matraz. Se deja enfriar, se pasa la solución a un embudo de separación, lavar el matraz sucesivamente con 4.0 mL de agua, 4.0 mL de hidróxido de sodio 1 N, y 4.0 mL de agua y se añaden los líquidos del lavado al contenido del embudo. Se agita el contenido del embudo de separación tres veces con 20 mL de éter dietílico cada vez. Se lavan las capas etéreas juntas dos veces con 10 mL de agua cada vez. Se eliminan los líquidos de lavado y diluir la fase orgánica hasta 100 mL con éter dietílico. Se evapora 20 mL con precaución a sequedad en un baño de agua y disolver el residuo en 10 mL de una solución de acetato de magnesio 5 g/L en metanol. Se mide la absorbancia a 512 nm utilizando metanol como blanco. Se calcula el contenido en porcentaje de derivados hidroxiantracénicos, en barbaloina, según la expresión:

$$\frac{A \times 19.6}{m}$$

Tomando 255 como valor de la absorbancia específica de la barbaloina. Donde A es la absorbancia a 512 nm y m es la masa en gramos.



### 7.3.2 Límites Microbianos<sup>28</sup>

#### Procedimiento:

**Preparación de la muestra:** Se toma 1 mL de muestra y se transfiere a 9 mL de solución salina estéril.

#### Recuento de microorganismos mesófilos aerobios.

Se inoculara por duplicado 1.0 mL de cada dilución del producto en cajas de Petri estériles, se añade a cada caja 20 mL del medio estéril de Agar Soya Trypticaseína, antes de su uso, se funde y mantiene en un baño de agua a una temperatura aproximada de 45° C a 48° C. Con movimientos rotatorios suaves, se mezcla la alícuota de la muestra con el medio de cultivo. Se permite que el medio de cultivo solidifique y se incuban las placas en posición invertida entre 30° C y 35° C durante 48 y 72 horas. Posterior al período de incubación y auxiliándose de un contador de colonias, se determinan las UFC de la placa 1 (UFC<sub>1</sub>) y de la placa 2 (UFC<sub>2</sub>). Se calcula el promedio de las UFC de las dos placas con la siguiente ecuación:

$$UFC = \left[ \frac{\sqrt{UFC_1 + 0,5} + \sqrt{UFC_2 + 0,5}}{2} \right]^2 - 0,5$$

Se anota el promedio de colonias por dilución, y se informa el número de UFC por gramo o por mililitro del producto, considerando el factor de dilución de la muestra. El procedimiento anterior se aplica de igual forma a 1 mL del disolvente usado para la dilución del extracto (placas controles).

### 7.3.3 Densidad Relativa.<sup>28</sup>

**Procedimiento:** Se procede como se indica en el párrafo para calibración del picnómetro, sustituyendo el agua por la muestra. Se calcula el peso de la muestra.

La densidad relativa de la muestra se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$DR = (D/C)$$

Donde:

DR = Densidad relativa de la muestra

D = Peso de la muestra en gramos

C = Peso del agua en gramos, medida a 25° C.



### 7.3.4 pH.<sup>29</sup>

**Procedimiento:** Se efectúan las determinaciones a  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , previa calibración del aparato medidor de pH bajo las mismas condiciones. A continuación, se lavan los electrodos y recipientes tres veces con agua destilada, dejando los electrodos libres de exceso de agua y se seca el recipiente con papel absorbente y se efectúa la determinación de pH. El procedimiento se repite con una segunda muestra. La diferencia no deberá ser mayor a 0.05.

## 7.4 CARACTERIZACIÓN

### 7.4.1 Espectrofotometría infrarroja.<sup>28</sup>

**Preparación de la muestra:** Se colocan 30 mL de la muestra líquida en un vaso de precipitado de capacidad de 100 mL y se coloca en un baño de agua (temperatura no mayor a  $60^{\circ}\text{C}$ ).

Se prosigue hasta casi llevar a sequedad la muestra y ahí se detiene el baño. Se deja enfriar el vaso para posteriormente ser llevado al respectivo análisis.

b) Pastilla de bromuro de potasio (KBr). Se pulveriza en un mortero de ágata de 1.0 mg a 3.0 mg de la muestra. Se agrega 100 mg de bromuro de potasio (previamente seco a  $105^{\circ}\text{C}$  durante 5h), grado espectroscopia IR, se muele y se mezcla. Se coloca correctamente el polvo homogéneo en una matriz cilíndrica de acero inoxidable y se comprime con la prensa hidráulica haciendo vacío de 3 a 4 min.<sup>2</sup>

**Procedimiento:** Se registra en el instrumento, la absorción de fondo seleccionando el número de barridos adecuado, para muestras en pastillas de bromuro de potasio (KBr). Se coloca la pastilla que contenía el extracto dentro del instrumento en la zona para la muestra, se procede a registrar el espectro de absorción entre  $4000\text{ cm}^{-1}$  y  $400\text{ cm}^{-1}$  (2.5 micras a 15 micras) y se registra el espectro de absorción de la muestra.

### 7.4.2 Espectrofotometría Ultravioleta<sup>1</sup>

**Procedimiento de la muestra:** Se preparo una solución al dos por ciento a partir del extracto original en agua destilada.

Se obtiene el espectrograma correspondiente en la región ultravioleta de las muestras preparadas, usando como blanco agua destilada.



### 7.4.3 Viscosidad.<sup>28</sup>

**Procedimiento:** La muestra líquida es introducida en un baño y equilibrada la temperatura de la muestra a  $25^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$ ; una vez estabilizada la temperatura, se procede a seleccionar las rpm (revoluciones por minuto) y el número de aguja indicados para un viscosímetro Brookfield LVT. Se introduce la aguja en la muestra en forma inclinada para evitar que queden burbujas en la parte inferior, una vez adentro, se atornilla en el tornillo macho, se centra de tal modo, que el oleaje que se produce al girar sea el mismo en todos los puntos alrededor de la aguja, se ajusta el cabezal del aparato de tal forma que el menisco de la muestra quedará en la marca de la aguja. Bajo estas condiciones se procede a nivelar el cabezal, guiándose por la burbuja para nivelación. Se enciende el aparato y se deja funcionar libremente durante 30 segundos, al cabo de este tiempo, se oprime el embrague para detener la escala y anotar la lectura señalada en está, se repite la operación tres veces y promediar las lecturas. El mismo procedimiento se aplica a cada cambio de rpm y aguja correspondiente, en el equipo.

**Cálculos:** Para obtener la viscosidad absoluta de la muestra en centipoises, se multiplica la lectura promedio obtenida, por el factor correspondiente según lo marcado en la farmacopea<sup>28</sup>

### 7.4.4 pH de máxima estabilidad.<sup>1</sup>

**Procedimiento:** Se toma del extracto, con una pipeta graduada de 1 mL, y se coloca en un vaso de precipitado de capacidad de 30 mL, se le adiciona 9 mL de agua destilada y se le agrega la cantidad suficiente de ácido o base para llegar al pH requerido en el análisis, (desde pH 2 hasta 7), cuando se consigue el pH requerido se agita con una barra magnética en una parrilla de agitación durante 5 min. Después de este tiempo se le realiza un barrido de Espectrofotometría Ultravioleta.<sup>1</sup>

### 7.4.5 Estabilidad en solución.

**Procedimiento: Condición de básica.** Se toman 10 mL del extracto, con una pipeta graduada 10 mL, y se coloca en un matraz bola de capacidad de 250 mL, se le adiciona 5 mL de una solución de hidróxido de sodio al 10 %, se monta en un equipo para reflujo durante 4 hrs y se monitorea al inicio, y posteriormente cada hora por seguimiento en cromatografía en capa fina y finalmente por un barrido de espectroscopia ultravioleta.

**Condición de ácida.** Se toman 10 mL del extracto, con una pipeta graduada 10 mL, y se coloca en un matraz bola de capacidad de 250 mL, se le adiciona 5 mL de una solución de ácido clorhídrico al 10 %, se monta en un equipo para reflujo durante 4 hrs y se monitorea al inicio, y posteriormente cada hora por seguimiento en cromatografía en capa fina y finalmente por un barrido de espectroscopia ultravioleta.



**Condición de reducción.** Se toman 10 mL del extracto, con una pipeta graduada 10 mL, y se coloca en un matraz bola de capacidad de 250 mL, se le adiciona 5 mL de una solución de zinc al 10 %, se monta en un equipo para reflujo durante 4 hrs y se monitorea al inicio, y posteriormente cada hora por seguimiento en cromatografía en capa fina y finalmente por un barrido de espectroscopia ultravioleta.

**Condición de oxidación.** Se toman 10 mL del extracto, con una pipeta graduada 10 mL, y se coloca en un matraz bola de capacidad de 250 mL, se le adiciona 5 mL de una solución de peróxido de hidrógeno al 10 %, se monta en un equipo para reflujo durante 4 hrs y se monitorea al inicio, y posteriormente cada hora por seguimiento en cromatografía en capa fina y finalmente por un barrido de espectroscopia ultravioleta.

#### 7.4.6 Compatibilidad, extractos-excipientes.

**Cuadro 5. Diseño para estudiar la compatibilidad del extracto con los excipientes.**

Principio activo	Excipiente	Combinación	Proporción	Condición		
				20° C	60° C	Luz blanca
(Extracto) (Act.)	Conservador (Conser.)					
		1.Nipagín Sódico	Act.+Conser.1	1:1		
		2.Benzoato de Sodio	Act.+Conser.2	1:1		
	<b>Agentes Suspensores (Susp.)</b>					
		1.Carboximetilcelulosa	Act.+ Susp.1	1:1		
		2. Carbopol	Act.+ Susp.2	1:1		
		3. Goma Xantana	Act.+ Susp.3	1:1		



## 7.5 Evaluación de la formulación final.

**Cuadro 6. Evaluación de la compatibilidad de la formulación propuesta en el material de empaque.**

Formulación Propuesta	Condiciones		
	20° C	60° C	Temperatura Ambiente Luz blanca

**Cuadro 7. Evaluación de la Formulación Final durante los tiempos establecidos. El seguimiento del análisis se realizó mediante técnicas cromatográficas (CCF), espectroscopia UV, apariencia y límites microbianos.**

Formulación Final/Tiempo	Condición 20, 60° C y Luz blanca							
	Inicial	15 días	30 días	45 días	75 días	90 días	105 días	120 días
Extracto + Excipiente								

La evaluación de la formulación en tiempos y condiciones presentadas en el cuadro 7, contemplo las siguientes pruebas.

### 7.5.1 Aspecto:

La formulación contenida en un vaso de precipitado, limpio y seco, observar bajo una fuente de luz.

### 7.5.2 pH.

Seguir metodología según página 42.<sup>31</sup>



### 7.5.3 Color de la Solución.

Realizar la prueba utilizando el método descrito en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 8ª Edición. Interpretación: El color de la preparación de la muestra no debe exceder al de la solución de comparación GY (color verde-amarillo).

### 7.5.4 Identificación (CCF, UV).

Se aplica a una cromatoplaque, por separado, en bandas de 20 mm x 3 mm, 10 µL de cada preparación. Se desarrolla la cromatoplaque, hasta que la fase móvil recorra 4 cm aproximados a partir del punto de aplicación. Se retira la cromatoplaque y se deja secar al aire. Se rocía con el revelador y se examinó la cromatoplaque bajo lámpara de luz UV 365 nm.

Para la evaluación por espectrofotometría ultravioleta, en cada muestreo, la formulación fue diluida al 2 % con el fin de obtener los espectrogramas correspondientes.

### 7.5.5 Límites microbianos.<sup>28</sup>

Realizar la prueba utilizando el método descrito en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 8ª Edición. La muestra no debe contener más de 10 UFC/mL de mesófilos aerobios y no mas 10 UFC/mL de hongos y levaduras.

**Cuadro 8. Los análisis a realizar de la formulación en determinado tiempo.**

Tipo de Análisis/Tiempo	Condición 20° C, 60° C y Luz Blanca							
	Inicial	15 días	30 días	45 días	75 días	90 días	105 días	120 días
Aspecto								
pH								
Color de Solución								
Identificación UV								
CCF								
Límites Microbianos								



## VIII. RESULTADOS

### 8.1 Control de calidad del extracto herbolario según Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos.<sup>18</sup>

**Cuadro 9. Análisis del extracto herbolario (control de calidad).**

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA CERTIFICADO DE ANALISIS	
ANÁLISIS	LÍMITES	RESULTADOS
Descripción	Líquido de coloración amarillo-verdoso	<b>Líquido de color entre amarillo y amarillo verdoso; presenta sedimentos.</b>
Ensayos de Identidad		
A. CCF	La muestra presenta señal con un Rf similar al de la sustancia de referencia	<b>Señal con un Rf similar al de la sustancia de referencia.</b> <i>Ver anexo 1</i>
B.	Se presenta una fluorescencia verde amarillenta cuando se observa bajo lámpara de luz UV a 365 nm.	<b>Se presenta una coloración ligeramente amarillenta.</b>
C.	Se formo un precipitado amarillo parduzco y el líquido sobrenadante es amarillo.	<b>Se presenta ligeramente un precipitado amarillento y el líquido sobrenadante no presenta coloración.</b>
Cenizas totales	No más de 2,0 por ciento. <sup>18</sup>	<b>0.238% +/- 0.059%</b>
Límites Microbianos	Bacterias no mas de 100 UFC/ 100 mL Hongos no mas de 10 UFC/100 mL	Extracto de pulpa sin conservador <b>Cumple</b> Extracto de pulpa con conservador <b>Cumple</b> Extracto de penca sin conservador <b>Cumple</b> Extracto de pulpa con conservador <b>Cumple</b> <i>Ver anexo 2</i>
Valoración	Contiene no menos de 28.0 % (v/m) de derivados hidroxiantracénicos, expresados como barbaloína y calculados respecto a la droga vegetal desecada.	<b>5.1% +/- 0.282%</b>
<b>OBSERVACIONES:</b> Se realizo la valoración tratando al extracto como forma sólida.		<b>ANALIZÓ:</b> <u>José Angel Lobato Palestina.</u> <b>FECHA:</b> <u>Agosto-Octubre-2008</u> <b>DICTAMEN:</b> <b>APROBADO</b>



### 8.1.2 Caracterización del extracto herbolario. <sup>18, 29</sup>

Los análisis adicionales para caracterizar el extracto herbolario líquido se resumen en el cuadro 9.1, en las figuras y anexos mencionados, se encuentran las representaciones graficas, ilustrativas o espectrogramas representativos obtenidos en tales análisis.

**Cuadro 9.1 Caracterización del extracto herbolario**

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA CERTIFICADO DE ANALISIS	
ANÁLISIS	LÍMITES	RESULTADOS
Descripción	Líquido de coloración amarillo-verdoso	<b>Líquido de color entre amarillo y amarillo verdoso; presenta sedimentos.</b>
pH	Límite: pH 4.4 – 4.73 <sup>31</sup>	<b>4.50 +/- 0.1</b>
Densidad	S/E	<b>2.4192 g/ml +/- 0.00043</b>
Estabilidad a pH	S/E	<b>Entre 4 y 5</b> <i>Ver figura 14</i>
Viscosidad	S/E	<b>Comportamiento No Newtoniano</b> <i>Ver figura 15</i>
Espectroscopia UV	Máximo 354.3 nm (Fig 18) Máximo 296.8 nm (Fig 18) Mínimo 277.5 nm (Fig 18) Máximo 269.4 nm (Fig 18)	<b>Máximo a 295 nm</b> <i>Ver figura 17 y Anexo 7</i> <b>Mínimo a 274 nm</b>
Infrarrojo	Solución de Referencia (Figura: 8) <sup>24</sup>	<b>Fenólicos-OH 3369.4<sup>23</sup></b> <i>Ver figura 18</i> <b>C=O 1600.0<sup>23</sup></b>
Estabilidad en solución	S/E	<b>Inestable a hidrólisis ácida, básica, oxidación y reducción</b> <i>Ver anexo 3</i>
<b>OBSERVACIONES:</b>		<b>ANALIZÓ: José Angel Lobato Palestina.</b> <b>FECHA: Agosto-Octubre-2008</b> <b>DICTAMEN: APROBADO</b>



### 8.2 pH de máxima estabilidad.

Resultados:

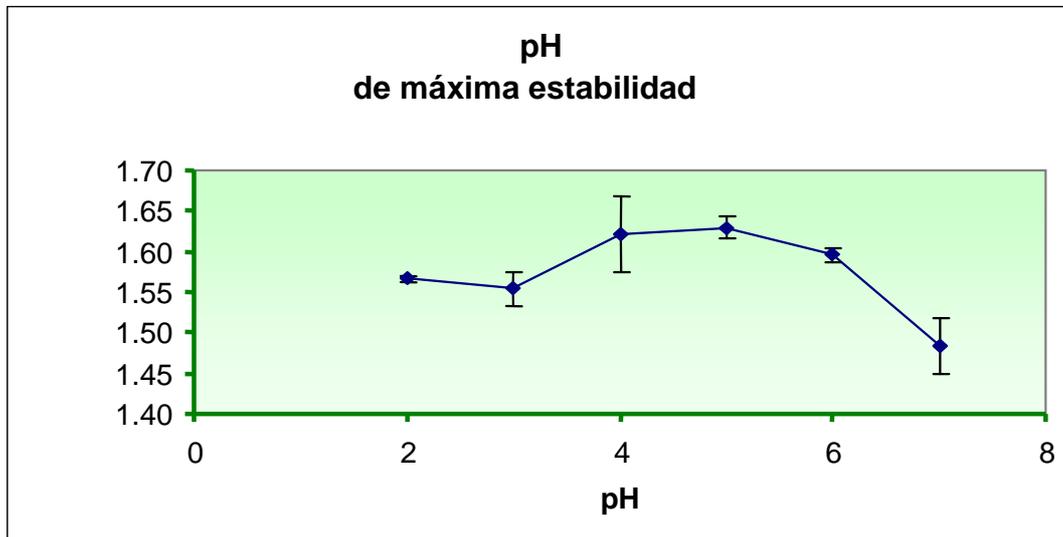


Figura 14. Perfil de máxima estabilidad del extracto acuoso de *Áloe vera* frente a un incremento de acidez (de 2 a 7).

### 8.3 Viscosidad.<sup>28</sup>

Al no ser el extracto herbolario una solución verdadera el análisis de viscosidad se planteo como la determinación del comportamiento reológico del extracto obteniendo un comportamiento no Newtoniano como se observa en la figura 15.

Resultados:

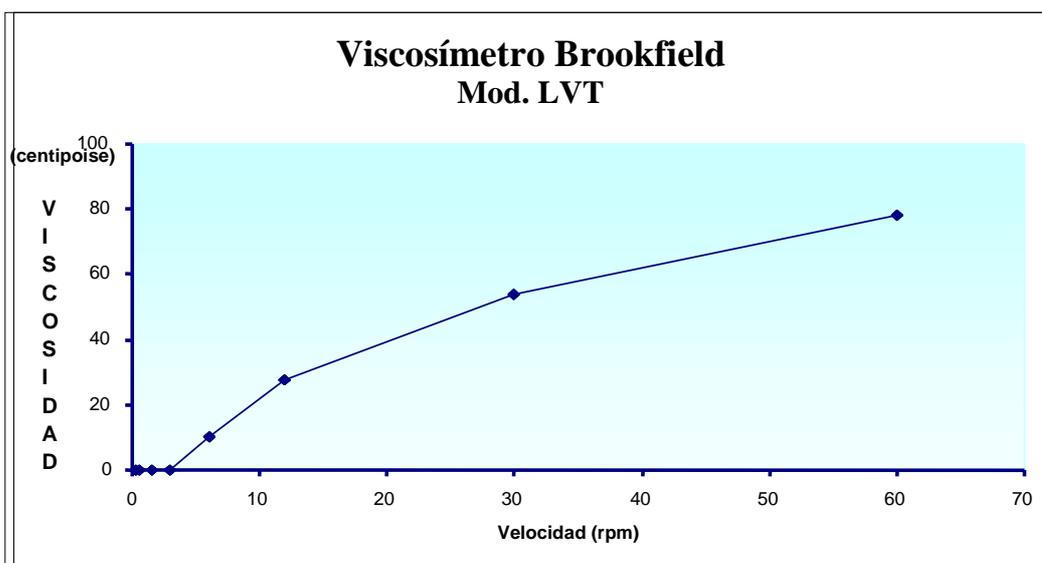


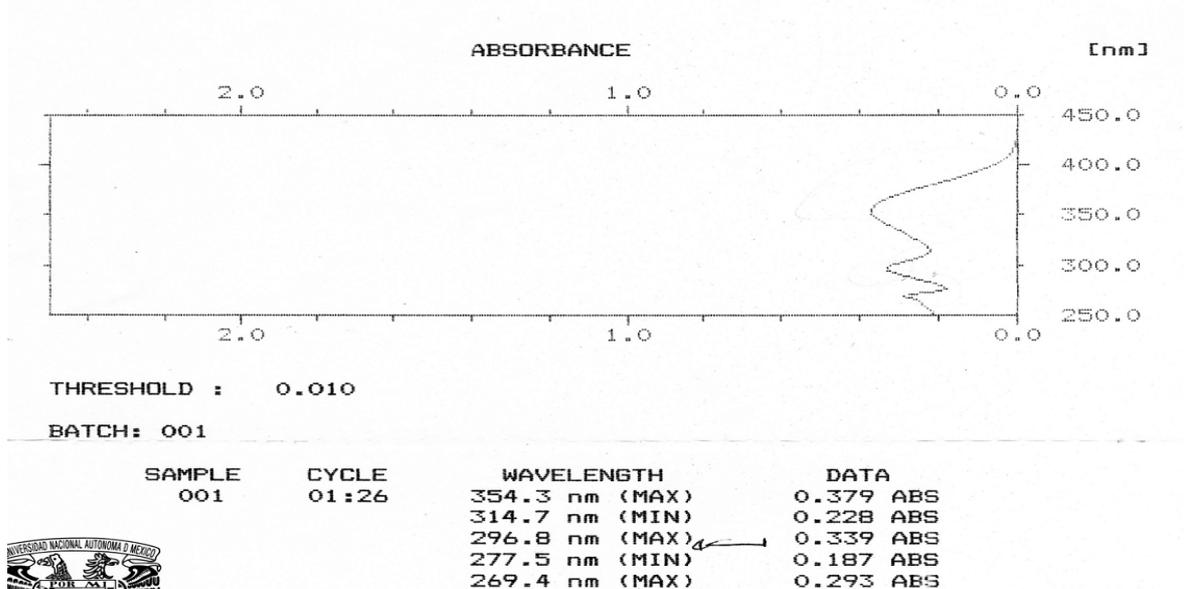
Figura 15. Reograma obtenido del extracto herbolario<sup>6</sup>



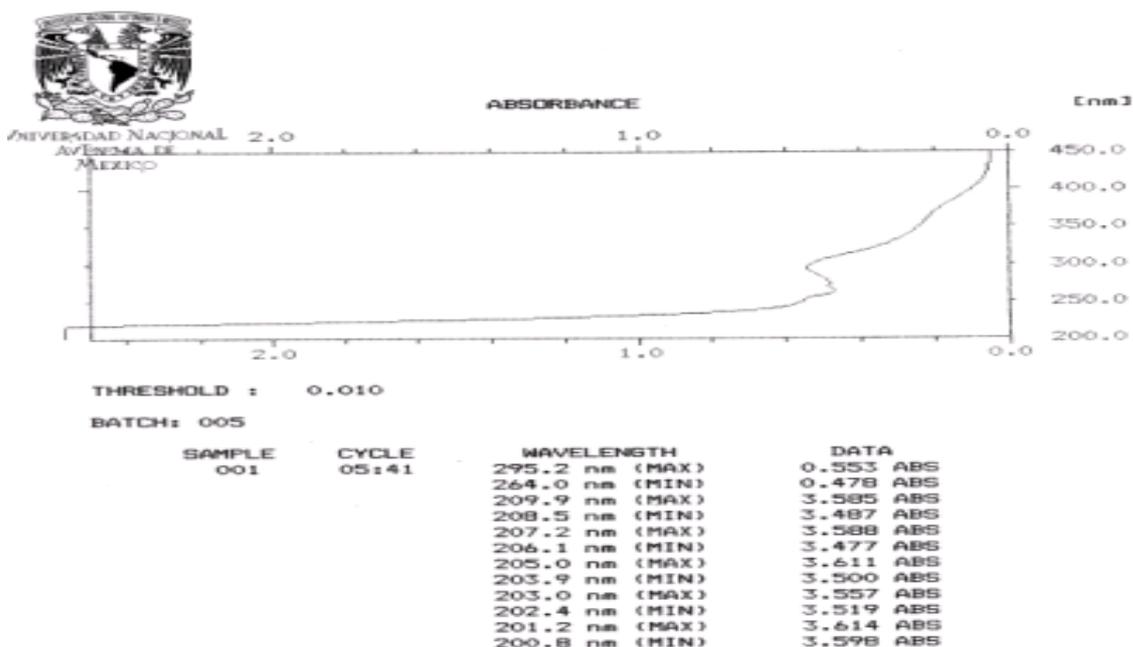
## 8.4 Espectrofotometría Ultravioleta <sup>1</sup>

Los resultados de espectrofotometría ultravioleta se muestran en las siguientes figuras indicándonos los picos máximos y mínimos de absorción del extracto, primeramente se muestran los espectrogramas obtenidos de manera experimental de la sustancia de referencia Aloín figura 16 y posteriormente del extracto en una solución al dos ciento figura 17.

### Resultados:



**Figura 16.** Espectro Ultravioleta del Aloín (sustancia de referencia) en una solución al 2 %

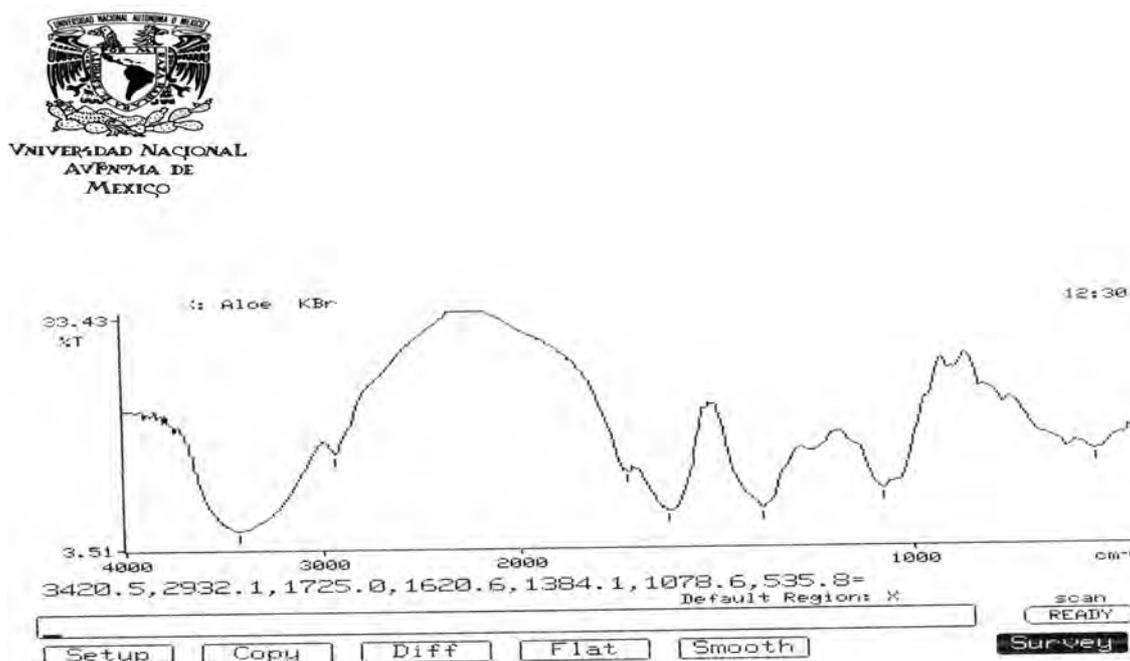


**Figura 17.** Espectro Ultravioleta del extracto herbolario en una dilución al 2 %.



### 8.5 Infrarrojo

El espectro infrarrojo del extracto herbolario obtenido por pastilla de Bromuro de Potasio, se observa en la figura 18, presenta las señales de hidroxilos fenólicos y carboxilos similares a la referencia consultada. El análisis de infrarrojo indica la presencia de los grupos funcionales presentes en el extracto acuoso analizado, en la figura 18 se observa la señal del enlace O-H ( $3420.5\text{ cm}^{-1}$ ), enlace C=O ( $1725\text{ cm}^{-1}$ ) y C-N ( $1384.1\text{ cm}^{-1}$ ), las cuales corresponden a las encontradas en la solución de referencia (Figura 8).



**Figura 18.** Espectro de absorción Infrarroja del *Áloe Vera* procesado con técnica de KBr.

### 8.6 Estabilidad del extracto herbolario a 20° C

**Cuadro 10.** Estabilidad del extracto herbolario a 20° C

Técnicas/tiempo(días)	Inicial	15	30	45	75	90	105	120
<b>Aspecto</b>	Líquido translucido ligeramente amarillo							
<b>CCF (Rf) Promedio</b>	0.44	0.44	0.32	-----	0.30	0.31	0.37	0.35
<b>Desviación Estándar</b>		-----	±0.03	-----	-----	-----	±0.12	±0.01
<b>Límites Microbianos</b>	Cumple							

(-----) La muestra no presento evidencia.



**1° Muestreo**



**4° Muestreo**



**7° Muestreo**

**Figura 19. Señales detectadas de CCF de las sustancias activas del extracto a 20° C en el 1°, 4° y 7° muestreo. Comparando el Rf de la muestra con el de la referencia.**

### 8.6.1 Estabilidad del extracto herbolarario a 60° C

**Cuadro 11. Estabilidad del extracto herbolarario a 60° C**

Técnicas/tiempo(días)	Inicial	15	30	45	75	90	105	120
<b>Aspecto</b>	Líquido translucido ligeramente amarillo							
<b>CCF (Rf) Promedio</b>	0.42	0.44	0.33	0.61	-----	-----	0.45	0.44
<b>Desviación Estándar</b>		±0.0	±0.02	±0.09	-----	-----	±0.06	±0.25
<b>Límites Microbianos</b>	Cumple							

**(-----) La muestra no presento evidencia.**



**1° Muestreo**



**4° Muestreo**



**7° Muestreo**

**Figura 20. Señales detectadas de CCF del extracto**

a 60° C en el 1°, 4° y 7° muestreo. Comparando el Rf de la muestra con el de la referencia.

**8.6.2 Estabilidad del extracto herbolario la temperatura ambiente en una cámara de luz blanca.**

**Cuadro 12. Estabilidad del extracto herbolario a temperatura ambiente en una cámara de luz blanca.**

Técnicas/tiempo(días)	Inicial	15	30	45	75	90	105	120
<b>Aspecto</b>	Líquido translucido ligeramente amarillo							
<b>CCF (Rf) Promedio</b>	0.42	0.37	0.36	0.38	0.30	0.38	0.04	0.40
<b>Desviación Estándar</b>		±0.01	±0.01	±0.0	±0.07	±0.04	±0.01	±0.07
<b>Límites Microbianos</b>	Cumple							



1° Muestreo



4° Muestreo



7° Muestreo

Figura 21. Señales detectadas de CCF del extracto evaluada a temperatura ambiente en una cámara de luz blanca en el 1°, 4° y 7° muestreo. Comparando el Rf de la muestra con el de la referencia.



## 8.7 Compatibilidad extracto-excipientes.<sup>1</sup>

La compatibilidad extracto herbolario-excipientes se realizó siguiendo lo propuesto en el diseño del cuadro 5. No genero resultado alguno debido a que las muestras a analizar en el 1<sup>er</sup> período de muestreo y bajo todas las condiciones resguardadas no presentaban características físicas para ser analizadas directamente. Por lo anterior se decidió establecer una formulación líquida final y evaluarla siguiendo los diseños presentados en los cuadros 6 y 7, contemplando para esto, el acondicionamiento del producto en su material de empaque, en términos de estabilidad a corto plazo, bajo diferentes condiciones de temperatura, por medio del seguimiento de la presencia del Aloín contenido en el extracto, a través de CCF y/o espectrofotometría UV/VIS.

## 8.8 Evaluación de la Formulación.

Los cuadros 7 y 8 presentan los condensados de los análisis que se llevaron a cabo en los tiempos preestablecidos (15 a 120 días) a 20°, 60° C y temperatura ambiente expuesta a luz blanca, de la formulación del extracto como solución tópica en su material de empaque.

### 8.8.1 Estabilidad de la formulación a 20° C

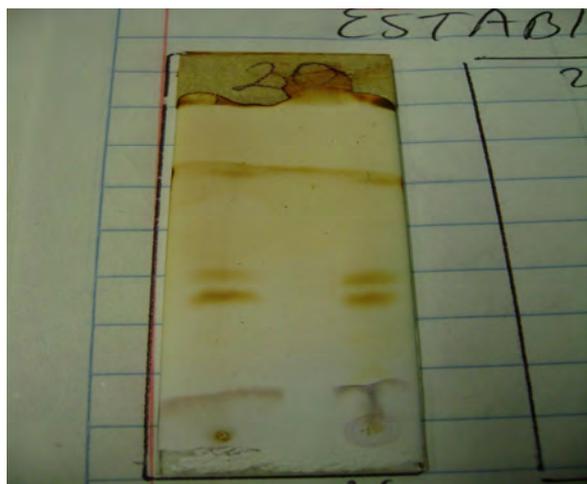
**Cuadro 13. Estabilidad de la formulación a 20° C**

Técnicas/tiempo(días)	Inicial	15	30	45	75	90	105	120
<b>Aspecto</b>	Líquido translucido ligeramente amarillo							
<b>pH</b>	4.58	4.68	4.68	4.65	4.70	4.67	4.68	4.64
<b>Color de la Solución<sup>a</sup></b>	Cumple							
<b>UV (ABS) dilución al 2%</b>	0.991	0.991	0.817	0.752	0.667	0.782	0.775	-----
<b>CCF (Rf) Promedio Desviación Estándar</b>	0.44	0.46 ±0.007	0.46 -----	0.35 ±0.07	0.47 ±0.04	0.36 ±0.04	0.37 ±0.08	0.43 ±0.01
<b>Límites Microbianos<sup>b</sup></b>	Cumple							

<sup>a</sup>Ver anexo (5) color de la solución.

<sup>b</sup>Ver anexo (4) límites microbianos.

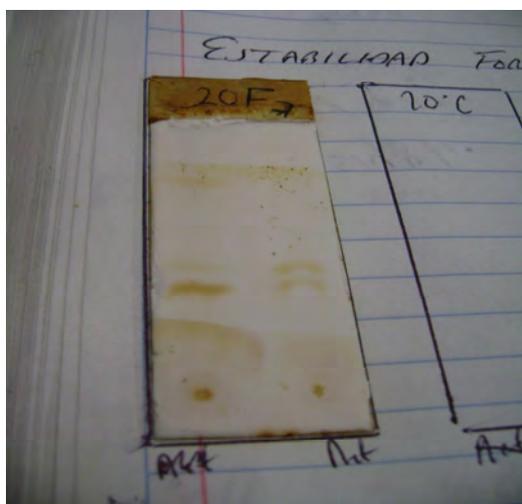
(-----) La muestra no presento evidencia.



1° Muestreo



4° Muestreo



7° Muestreo

Figura 22. Señales detectadas de CCF de las sustancias activas del extracto contenidas en la formulación evaluada a 20° C en el 1°, 4° y 7° muestreo. Comparando el Rf de la muestra con el de la referencia.



### 8.8.2 Estabilidad de la formulación a 60° C

**Cuadro 14. Estabilidad de la formulación a 60° C**

Técnicas/tiempo (días)	Inicial	15	30	45	75	90	105	120
<b>Aspecto</b>	Líquido translucido ligeramente amarillo	Líquido translucido ligeramente amarillo	Líquido Amarillo-rojizo					
<b>pH</b>	4.62	4.68	4.67	4.61	4.65	4.64	4.60	4.55
<b>Color de la Solución<sup>a</sup></b>	Cumple	No Cumple	No Cumple	No Cumple	No Cumple	No Cumple	No Cumple	No Cumple
<b>UV (ABS) dilución al 2 %</b>	0.991	0.91	0.80	0.8	0.862	-----	-----	-----
<b>CCF (Rf) Promedio Desviación Estándar</b>	0.44	0.40 ±0.02	0.37 -----	0.39 -----	0.42 ±0.09	0.41 ±0.06	0.37 ±0.05	0.41 ±0.04
<b>Límites Microbianos<sup>b</sup></b>	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

<sup>a</sup>Ver anexo (5) de fotos color de la solución.

<sup>b</sup>Ver anexo (4) límites microbianos

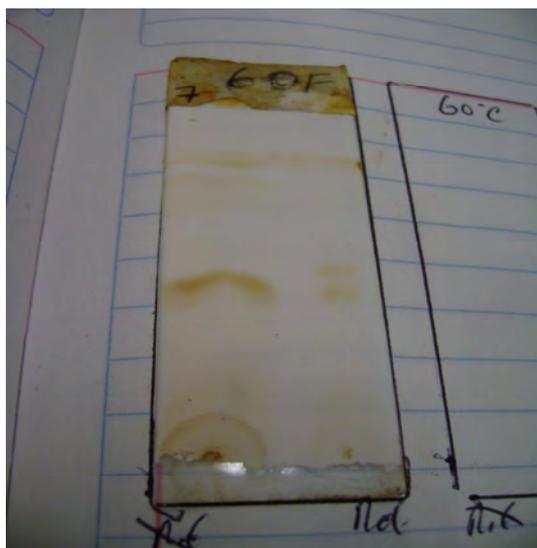
(-----) La muestra no presento evidencia.



**1° Muestreo**



**4° Muestreo**



7° Muestreo

Figura 23. Señales detectadas de CCF de las sustancias activas del extracto contenidas en la formulación evaluada a 60° C en el 1°, 4° y 7° muestreo. Comparando el Rf de la muestra con el de la referencia.

### 8.8.3 Estabilidad de la formulación a temperatura ambiente en una cámara de luz blanca.

Cuadro 15. Estabilidad de la formulación a temperatura ambiente en una cámara de luz blanca.

Técnicas/tiempo (días)	Inicial	15	30	45	75	90	105	120
<b>Aspecto</b>	Líquido translucido ligeramente amarillo							
<b>pH</b>	4.62	4.70	4.68	4.63	4.66	4.71	4.68	4.66
<b>Color de la Solución<sup>a</sup></b>	Cumple							
<b>UV (ABS) dilución al 2%</b>	0.991	0.857	0.848	0.782	0.609	-----	-----	-----
<b>CCF (Rf) Promedio Desviación Estándar</b>	0.44	0.39 ±0.01	0.40 ±0.02	0.33 ±0.10	0.45 ±0.05	0.35 ±0.04	0.37 ±0.07	0.42 ±0.007
<b>Límites Microbianos<sup>b</sup></b>	Cumple							

<sup>a</sup>Ver anexo (5) color de la solución.

<sup>b</sup>Ver anexo (4) límites microbianos.



1° Muestreo



4° Muestreo



7° Muestreo

Figura 24. Señales detectadas de CCF de las sustancias activas del extracto contenidas en la formulación evaluada a temperatura ambiente en una cámara de luz blanca en el 1°, 4° y 7° muestreo. Comparando el Rf de la muestra con el de la referencia.



## IX. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Según la Ley General de Salud, algunas plantas medicinales de uso popular pueden ser consideradas como Medicamentos Herbarios o Remedios Herbolarios, en cualquier caso se hace necesario una garantía de calidad. Por lo cual en este trabajo se planteo primeramente la evaluación de la calidad del extracto en estudio. En el cuadro 9, se presentan los resultados finales de las pruebas de calidad realizadas al extracto siguiendo los procedimientos descritos para el mismo en la Farmacopea Herbolaria, bajo la consideración de realizar los ensayos pertinentes para un extracto líquido y no un extracto sólido como lo indica dicha farmacopea.

### 9.1 Pruebas de apariencia e identidad.

La apariencia de los productos líquidos en términos de calidad está determinada principalmente por su color y la claridad que presento el líquido<sup>19</sup>, que en el caso del extracto acuoso analizado, éste presento un color amarillo-verdoso con claridad homogénea una vez que se separaban los sólidos por sedimentación, provenientes de la planta del extracto.

A través de la cromatografía en capa fina, se llevo a cabo primer análisis de identificación en el extracto acuoso de nuestro interés, al evidenciarse la presencia de la barbaloina (derivado antracénico o antroquinónico mayoritario en el extracto y al que se le atribuye su acción farmacológica<sup>11, 23</sup>, ya que las antroquinonas se pueden detectar sobre las placas por sus colores visibles y bajo luz ultravioleta, al rociar la placas con KOH al 10% metanólico, los colores amarillos y pardos originales cambian a rojos, violetas, verdes o púrpuras; El Rf de 0.38 obtenido en el extracto acuoso fue similar al mostrado por la sustancia de referencia (aloína).

La presencia de los derivados antracénicos o antroquinónicos presentes en el extracto herbolario acuoso, también se evidenciaron en el ensayo de identidad b2 y b3, al obtener posterior a una infusión del extracto una fluorescencia en presencia del tetraborato sódico y conseguir un precipitado coloreado al agregar agua de bromo en la solución obtenida después de la infusión, característico de los grupos quinónicos del extracto.<sup>32</sup>

La reactividad del componente de antrona, contenido en el extracto al cual se le atribuye la fluorescencia verdosa al reaccionar ésta con el tetraborato sódico, es explicada por su fácil cambio isomérico y la evidencia de fenoles antroquinónicos debido a la oxidación de las antronas.<sup>33</sup>

La presencia de elementos o minerales en el extracto acuoso de Aloe en combinación con sales inorgánicas y/o orgánicas, fue evaluada a través de la especificación llamada cenizas totales, las cuales fueron determinadas como el residuo sólido obtenido después de la incineración de la materia orgánica que queda libre de carbón. Se determino que el material mineral presente en el extracto después de una incineración no fue más del 0.5 % lo que indica una presencia muy escasa de estas sales



las cuales están dentro de la normatividad referida en la FHEUM, no obstante la naturaleza y/o la cantidad de las diferentes combinaciones de sales que pueden encontrarse en el extracto, no se determinan en forma particular en esta prueba.

En la prueba de valoración el porcentaje de derivados hidroxiantracénicos, en barbaloina es determinado. El contenido de estos en el extracto fue de 5.1% +/- 0.282%, resultado que está muy por debajo del límite reportado para ésta prueba (no menos del 28% m/v), no obstante este resultado, la prueba realizada no se consideró como no aprobada, debido primeramente al hecho de que la prueba esta descrita para un extracto sólido, y no para un líquido como el analizado, donde si bien se realizó la prueba haciendo la equivalencia en masa que se tenía en función a la densidad relativa determinada para el extracto acuoso, el extracto sólido tomando como referencia (barbaloina), podría presentar una cantidad mayor de derivados hidroxiantracénicos.

Por otra parte el contenido bajo de éstos derivados obtenidos en el extracto acuoso explica el hecho de que si bien existen fenoles antroquinónicos, obtenidos mediante el tratamiento con cloruro férrico en medio ácido, que tiene como fin romper las uniones C-glicósido y ayudar a la oxidación de las formas reducidas hasta la obtención de antroquinonas. Este ensayo no es específico para las antroquinonas ya que las naftoquinonas también dan coloraciones rojas. Si la muestra contiene antroquinonas parcialmente reducidas, la solución original no se torna roja inmediatamente después de hacerla alcalina, pero se torna de color amarillo con una fluorescencia verdosa, y poco a poco se va tornando roja, a medida que ocurra la oxidación. Para ayudar a reconocer si la muestra contiene formas reducidas u oxidadas se podría emplear un método espectrofotométrico ultravioleta en la región visible.<sup>33</sup>

El producto de interés de este proyecto, un extracto herbolario líquido acuoso, la determinación del contenido microbiano del mismo se planteó como prueba de caracterización del extracto, de control de calidad y de seguimiento de estabilidad microbiológica del mismo.

El método general de análisis descrito como límites microbianos, en la FEUM<sup>28</sup>, se tomo como base para realizar esta prueba, los resultados obtenidos muestran que de 3 lotes diferentes de extracto analizados ninguno presentó contaminación por bacterias u hongos, no obstante que se reportan como menos de 10 UFC en función al criterio de la metodología farmacopeica seguida. Este resultado indica que el proceso de obtención del extracto si bien no se hace en condiciones estériles, al menos se mantiene en condiciones asépticas adecuadas para este producto herbolario. Cabe señalar que este resultado no solo corresponde a la pulpa del extracto sin conservador alguno, la prueba de límites microbianos en la etapa de caracterización se llevo acabo también en diversas presentaciones: penca, pulpa, con y sin conservador respectivamente, la evaluación de la carga microbiana en estos extractos se evaluó con la finalidad de obtener la mejor opción en cuanto a la calidad microbiana para ser empleada en el proyecto de la formulación que se tenía. Las diversas presentaciones del extracto no presentaron carga microbiana (bacterias u hongos) lo que sugiere que cualquiera que sea su producto de obtención este no provoca una contaminación microbiana.



## 9.2 Caracterización del extracto.

Por inspección visual macroscópica el extracto en estudio es un líquido espeso de color pardo amarillento-verduzco con ligeros sedimentos sólidos. La descripción solicitada por la FHEUM, no aplico debido a que el producto analizado es un líquido y no un sólido como lo refiere dicha farmacopea. Con la finalidad de contar con una mayor caracterización del extracto; las pruebas como densidad relativa, espectrofotometría UV, IR, y pH se realizaron.

La prueba de densidad relativa del extracto se realiza para conocer la cantidad presente de sólidos contenidos en el mismo, obteniendo una densidad de 2.4192 g/ml +/- 0.00043, resultado que indica una presencia alta de sólidos explicada por la existencia de productos dispersos en el extracto tales como: los mucílagos que se caracterizan por estar formados por ácidos galacturónicos, glucorónicos y estos unidos a azúcares como glucosa, galactosa y arabinosa, y que imparten la apariencia de turbidez en el extracto analizado.<sup>32</sup>

La presencia de estos sólidos dispersos presentes en el extracto origina que el líquido presente una resistencia a fluir; comportándose como un fluido no Newtoniano como se esquematiza en la figura 17, donde se observa que inicialmente el extracto no fluye libremente pero a medida que se aumenta la fuerza aplicada (rpm), con el incremento en la viscosidad se observa hasta tornarse esta directamente proporcional a la fuerza aplicada, este comportamiento se ajusta a la descripción de un fluido no newtoniano conocido como fluido pseudoplástico.<sup>17, 32</sup> Las causas del flujo pseudoplástico son la ruptura progresiva de la estructura del medio líquido por el aumento de deslizamiento y la reconstrucción de la estructura por movimiento browniano.<sup>6</sup>

La determinación de la identidad del extracto herbolario por espectroscopia infrarroja se realizó por comparación entre el espectro Infrarrojo obtenido del extracto figura 18 y el reportado en bibliografía (figura 8).<sup>24</sup> Las señales obtenidas en la muestras corresponden a las vibraciones por estiramiento y flexión dentro del plano de grupos funcionales para el O-H en 3700-3350 cm<sup>-1</sup> por vibración, en el C=O por estiramiento a 1950-1640 cm<sup>-1</sup> y la vibración de C-N por estiramiento se encuentra para el caso de un compuesto aromático en 1250 a 1350 cm<sup>-1</sup>, valores teóricos a lo observado en las muestras analizadas (figura 18) y que no difieren de lo reportado en la bibliografía (figura 8).<sup>6</sup>

El análisis de espectrofotometría ultravioleta del extracto herbolario evidencio la presencia de los grupos funcionales de la aloína y los derivados fenólicos antroquinónicos provenientes del extracto<sup>7</sup>, se observaron en el espectrograma de una solución de aloín puro (figura 16), la presencia de los picos máximos de absorción dando 3 máximos y 2 mínimos que se obtienen claramente a los 354.3, 296.8, 269.4, 314.7 y 277.5 nm respectivamente. En la solución diluida del extracto (2 %) se pueden observar en la figura 17 que tiene 2 de los 3 picos máximos reportados en bibliografía. El máximo de absorción de 296 ± 1 nm se encontró en todos los espectrogramas del extracto en esta etapa de caracterización, por lo que se tomo como base de comparación para los estudios subsecuentes de compatibilidad con excipientes.<sup>23</sup>



El valor de pH determinado al extracto líquido de *Áloe* ( $\text{pH} = 4.5 \pm 0.1$ ), lo que presenta un extracto con características de ácido débil. Un límite farmacopeico para esta determinación no está referido, sin embargo este valor no es discordante con lo encontrado en bibliografía.<sup>30, 31</sup>

La determinación la absorptividad del extracto a una dilución al 2% a una longitud de onda de 254 nm se uso para determinar el pH de máxima estabilidad. La determinación de máxima estabilidad se emplea como una herramienta útil en la caracterización de cualquier sustancia líquida, al resaltar su importancia ante cualquier eventualidad que pudiera cambiar las características originales de una sustancia líquida o sustancia en solución.

Muchas sustancias activas farmacológicamente, son inestables en ambientes alcalinos (arriba de pH 8) o en ambientes ácidos (por debajo de pH 4). Cualquier extremo puede catalizar la degradación (hidrólisis) de la sustancia de interés.

El resultado obtenido en esta prueba realizada mostró que a un pH por debajo de 4 o encima de 5 pueden presentarse condiciones desfavorables que repercutirán directamente en la estabilidad del extracto acuoso como se observa en la figura 17. A un pH de 4 a 5 se observa una meseta indicativa de la alteración en comportamiento similar en las características de la cantidad de iones  $\text{H}^+$  en el extracto, en tanto en los extremos de este intervalo se notan los cambios en la cantidad de iones  $\text{H}^+$  en función directa al pH.

La prueba de reacciones degradativas que se realizaron al extracto fueron condiciones para provocar hidrólisis acida y básica, oxidación y reducción de los componentes del extracto. El extracto bajo estas condiciones drásticas presenta una inestabilidad que se evidencio por la no detección de la separación inicial del compuesto por CCF (no obtención del Rf), además del cambio de la presencia de los picos máximos y mínimos de absorción diferentes a los de las soluciones iniciales en las condiciones degradativas (figura 33-35-Sección de Anexos 3).

Por otra parte los resultados de los análisis del extracto líquido que fueron sometidos a diferentes temperaturas ( $20^\circ$ ,  $60^\circ$  C y luz blanca); no evidenciaron físicamente cambio alguno durante todo el periodo estudiado. Al no observarse cambios significativos en la apariencia y los Rf detectados del extracto. En tanto la calidad microbiana del extracto solo se observa alterada (presencia de hongos) después de dos semanas en condiciones de temperatura y luz evaluadas; resultados atribuibles a que el extracto no contaba con ningún conservador y por lo tanto pudo propiciar el crecimiento microbiano; no obstante esta dentro del límite establecido.

### **9.3 Compatibilidad Extracto-excipientes.**

Por las características del extracto no fue posible experimentalmente determinar la interacción extracto-excipientes (1:1), bajo las condiciones experimentales propuestas en el cuadro, dado que se observo en el primer muestreo que en cada combinación que se hizo para ser evaluada, se formaba un tipo de concentrado demasiado viscoso, el cual para ser analizado debería diluirse, provocando que la condición inicial del producto



obtenido cambiará de características y su respuesta ante la especificación probada, es decir, demasiado líquido con poca sensibilidad de respuesta para los análisis de CCF y UV. Ante esta eventualidad en todas las muestras del primer muestreo, se planteó, hacer la evaluación de compatibilidad en la formulación final, y usando el material de empaque primario en el que se pretendía la presentación final del producto.

El diseño presentado en los cuadros 7 y 8 fue el finalmente evaluado en una formulación líquida que contiene el extracto herbolario, un conservador y agua destilada cbp 100 %; ya durante el estudio fue resguardada en frascos opacos con aspersores de polietileno de alta densidad con capacidad para 60 mL.

Para seguir la compatibilidad y estabilidad de la formulación bajo tales condiciones como las pruebas de apariencia, color de la solución, pH, límites microbianos e identificación por CCF y ultravioleta, fueron aplicadas durante todo el esquema planteado en el estudio (3 meses en total).

El calor es el mayor factor de degradación en un ingrediente activo, por lo cual en este proyecto, la evaluación de la compatibilidad no solo se lleva a cabo a temperatura ambiente (20° C) sino también a 60° C. La formulación tal como se esperaba para una formulación líquida, no es estable a una temperatura de 60° C por más de dos semanas, la inestabilidad de la formulación se evidencio primeramente por un cambio de apariencia al pasar de una solución translúcida ligeramente amarilla inicialmente a una solución opaca con coloración rojiza; que puede ser explicada por el hecho de que los derivados antroquinónicos contenidos en el extracto pudieran oxidarse tal como lo refieren algunos autores<sup>33</sup>. Además de la alteración en apariencia, el valor de Rf para la solución sometida a 60° C, fue muy variable en la mayoría de los muestreos con respecto al control que pudiera estar indicando una posible inestabilidad química la cual desafortunadamente no pudo ser evidenciada en el seguimiento por espectroscopia UV, ya que el máximo de absorción tomado como referencia se mantiene y los cambios en la absorbancia durante todo el estudio no evidenciaron un cambio significativo.

Cabe mencionar que aunque las compatibilidades a temperatura de 20° C y temperatura ambiente bajo luz blanca, se consideraron estables hasta el final del estudio, dado que siempre conservaron su aspecto, no presentaron ningún cambio de color, pH o alteración en comportamiento químico (CCF y espectroscopia UV), para las 2 condiciones hubo una presencia ligera de levaduras, detectadas en los dos últimos muestreos (último mes del estudio). La cual si bien está dentro del criterio de aceptación previamente establecido (menos de 10 UFC para bacterias y hongos). Pudiera sugerir que no obstante es conveniente realizar el estudio por más tiempo para determinar si es necesario un cambio de conservador o por las características intrínsecas del producto (extracto herbolario) es recomendable una esterilización final.

Los resultados obtenidos nos muestran que la formulación del extracto herbolario puede ser factible para una forma farmacéutica líquida siempre y cuando se mantenga a no mas de 60° C y resguardado en un frasco opaco y preferentemente alrededor de una temperatura de 20° C.



## **X. CONCLUSIONES**

- 1) Los lotes de extracto herbolario líquido estudiados, cumplen con las especificaciones de calidad establecidas en la Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos.
- 2) El extracto herbolario líquido, se comporta como un líquido pseudoplástico, con características ácidas, estable a un pH entre 4 y 5, y presenta una densidad de 2.42 g/ml.
- 3) El extracto herbolario líquido, es presentado en una forma farmacéutica líquida conteniendo el extracto herbolario mayoritariamente y un conservador en la concentración recomendada la cual es estable físico-químicamente hasta los 3 meses evaluados, a 20° C y temperatura ambiente bajo luz blanca, usando como material de empaque frasco opaco de plástico de polietileno de alta densidad con capacidad de 60 mL.
- 4) Los resultados de este proyecto sugieren que la formulación obtenida a nivel piloto, en un futuro puede escalarse a nivel industrial y que aunado a la realización de estudios complementarios, cubriría características de un remedio herbolario de uso tópico, al dar cumplimiento a los requisitos establecidos en el reglamento de insumos para la salud.



## **VI. PROPUESTAS Y/O RECOMENDACIONES**

- **Adquirir y/o implementar una técnica para obtener el extracto de forma sólida, para una mayor estabilidad y un mejor manejo del material.**
- **Someter a una esterilización química o física la formulación final del extracto herbolario como una forma de asegurar su calidad microbiana.**
- **Implementar y validar un método analítico de rutina e indicativo de estabilidad para la cuantificación del extracto.**



## XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Wells I. J. Pharmaceutical Preformulation the physicochemical properties of drugs substances. Ellis Horwood. 1988. Págs:1-227
2. Connors, K. A. Curso de análisis Farmacéutico (ensayo del medicamento) Editorial Reverté S. A. España 1981. Págs: 239-253.
3. Kumar, V. Sunder, N. Potdar Arti, Critical factors in developing pharmaceutical formulations- An overview, Part I. Pharmaceutical technology March 1992. 94-102. 5-3
4. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de Fármacos y Medicamentos (modifica a la NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos, publicada el 3 de Agosto de 1996).
5. Aulton M. E. Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2 ed. Editorial Elsevier. 2003 Págs: 380-382.
6. Gennaro A. R. Remington. Farmacia 20ª edición. Tomo 1 Editorial Panamericana, Buenos Aires Argentina. 2003. Págs: 208-212
7. Newton David W. Physicochemical determinants of incompatibility and instability in injectable drug solutions and admixtures. Review Articles. American Journal Pharmaceutical October 1978 Págs: 1213-1222.
8. Gennaro A. R. Remington. Farmacia. 20ª edición. Tomo 1 Editorial Panamericana, Buenos Aires 2000: Págs: 815-816, 996-1018, 1047-1060, Tomo 2: 149, 445-450, 454, 1908, 1923.
9. Lachman L. Lieberman HA, Kanig JL, The theory and practice of industrial pharmacy 3ª Edición, Great Britain: Editorial Limusa, 1986. Págs: 1-31, 541-565
10. Roman FD, Innovación y desarrollo farmacéutico. México, Editorial: Asociación Farmacéutica Mexicana, 1990: Págs: 272-275, 281-282.
11. Chang X.L., Wang Ch., Feng Y., and Liu Z. (2006) Effects of heat treatments on the stabilities of polysaccharides substances and barbaloina in gel juice from *Aloe vera* Miller. *Journal of Food Engineering*, Págs: 75: 245-251.
12. Ishii Y., Tanizawa H., and Takino Y. (1994). Studies of Aloe V. Mechanism of Cathartic Effect. *Biological Pharmacology Bulletin*. 17(5): 651-653.
13. Chung J., Cheong J. Ch., Lee J.Y., Roh H. K., and Cha Y. N.( 1996). Acceleration of the alcohol oxidation rate in rats with aloin, a quinone derivative of aloe. *Biochemical Pharmacology*. 52: Págs: 1461-1468.
14. Dr. Gibaja O. Segundo. (2008). Antraquinonas. Centro de producción Editorial. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Acceso vía Internet: <http://sisbib.unmsm.edu.pe/BibVirtualData/libros/Quimica/pigmentos/archivosPDF> Consultada 20 de Abril 2009, 14:23 hrs
15. British Pharmacopoeia (1980). Stationery Office at the University Press, Cambridge. Págs: 1: 20-21.
16. Azevedo P. E. MD, Boger G. MD. Herbal Therapy. What Every Facial Plastic Surgeon Must Know. From the department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pa. Arch Facial Plast Surg/Vol. 3 Apr-June 2001.
17. Huxtable RJ: The harmful potential of herbal and other plant products. *Drug Safety* 5 (Suppl.1): 1990 Págs: 126-136,
18. Secretaria de Salud. Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos. (2001). México D.F. Págs: 75.
19. Secretaria de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 9<sup>ed</sup> (2008). México D.F.



20. Allen, Jr L. V. Popovich, N.G. PhD, Ansel H. C. Ansel'S Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 8<sup>ed</sup> Ed. Lippincott Williams & Wilkins 2005 Págs: 92-141, 366, 377.
21. Organización Mundial de la Salud (1978). Promoción y desarrollo de la medicina tradicional. En: Atención Primaria a la Salud, Informe de la Conferencia Internacional sobre Atención Primaria a la salud. Alma Ata URSS, 6-12, Ginebra.
22. Gómez-Castellanos, R. (2009). El ambiente regulatorio de los medicamentos herbolarios en México. Antecedentes, situación actual y perspectivas al año 2005. Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas, 8(1): 33-40.
23. Rajendram, A., Narayanan V., Gnanavel I. (2007). Separation and Charactererization of the Phenolic Anthraquinones form Aloe Vera. Journal of Applied Sciencies Research. 3(11): 1407-1415.
24. Integrated Spectral database system of organic compounds (data were obtained from the National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (Japan). 2008.
25. Cohen Yves, Pradeu, D. Análisis Químicos Farmacéuticos de medicamentos, Editorial Uteha, Noriega Editores, Colecciones de Textos Politécnicos, IPN. 1998, México Págs. 413-425, 592-602, 1016-1027.
26. Mart, B. Dr. Fernando, Dr. Arribas J. S, Dr. Lucena C. F, Dr. Hernández M. J. Química Analítica Cualitativa. 19<sup>ed</sup>. Editorial Paraninfo 1992 Págs: 3, 138, 102, 269-282, 965-975.
27. Montejo de Garcini V. Tecnología Farmacéutica. Editorial Acribia 1979. España Págs: 223-245.
28. Secretaria de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (2004). 8<sup>a</sup> Edición. México, D.F. Págs: 37-39, 360-363, 383-384, 489-497, 551-558.
29. Secretaria de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (2008). 9<sup>a</sup> Edición. México, D.F. Págs: 438-440
30. Certificado de Análisis. (2006). Laboratorios MIXIM.
31. Boudreau D. M., and Beland A. F. (2006). An Evaluation of the Biological and Toxicological Propierties of *Aloe Barbadensis* (Miller), Aloe Vera. *Journal of Environmental Science and Health*. Part C, 24:103-154.
32. Vega G. A, Nevenka A. C, Diaz N. Lemus.R.M. El aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller) como componente de alimentos funcionales. Rev. Chilena de nutrición. V. 32, No. 3 Diciembre 2005.
33. Martínez. M.A. Quinonas y compuestos relacionados. Facultad de Química Farmacéutica. Universidad de Antioquia. Medellín, Septiembre 2005.
34. Norma Oficial Mexicana. NOM-176-SSA1-1998, Requisitos sanitarios que deben cumplir los fabricantes, distribuidores y proveedores de fármacos utilizados en la elaboración de medicamentos de uso humano. Con fecha de expedición 20 de enero de 1999.
35. Norma Oficial Mexicana. NOM-059-SSA1-2006 “Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos” Fecha de publicación: 24 de noviembre de 1995.
36. Norma Oficial Mexicana. NOM-072-SSA1-1993 “Etiquetado de medicamentos” Fecha de publicación: 19 de diciembre de 1994.



## ABREVIATURAS

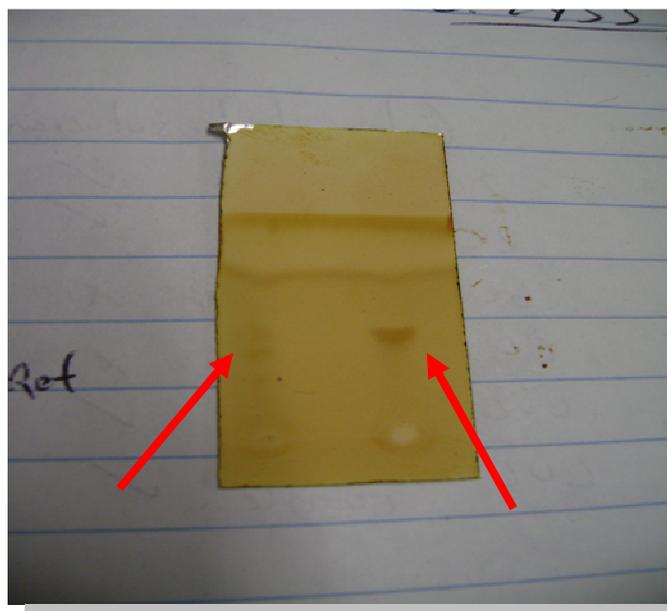
FHEUM	Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
CCF	Cromatografía de Capa Fina
UV	Ultravioleta
VIS	Visible
ABS	Absorbancia
Nm	Nanómetros
NOM	Norma Oficial Mexicana
MGA	Método General de Análisis
UFC	Unidades Formadoras de Colonia
Rf	(Ratio of Front) expresar la posición de un compuesto sobre una placa como una fracción decimal, mide la retención de un componente.
Cbp	Cuanto baste para
$\mu\text{m}$	Micrómetros
IR	Espectrofotometría de Infrarrojo
NMR	Espectrofotometría de Infrarrojo cercano
TLC	Cromatografía de capa delgada
CLAR (HPLC)	Cromatografía de Líquidos de alta resolución (High Performance Liquid Chromatography)
DSC	Calorimetría diferencial de barrido



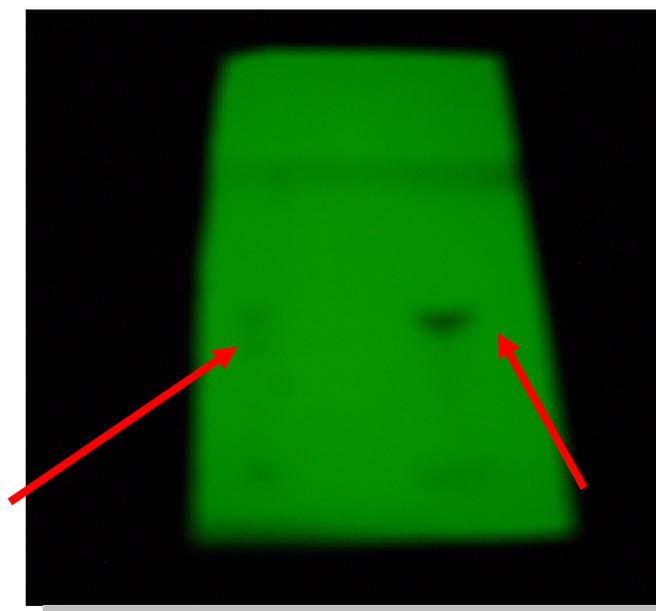
### XIII. ANEXOS

(1)

#### CCF. Control de Calidad



**Figura 25.** CCF del extracto y su estándar Aloin revelada con Yodo.



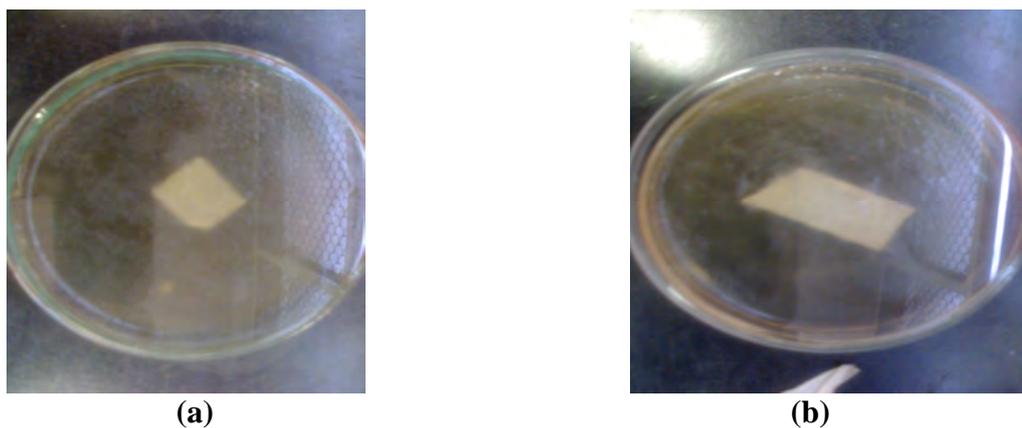
**Figura 26.** CCF del extracto y su estándar Aloin revelada con solución metanólica, observada bajo luz UV 365 nm.



## ANEXO

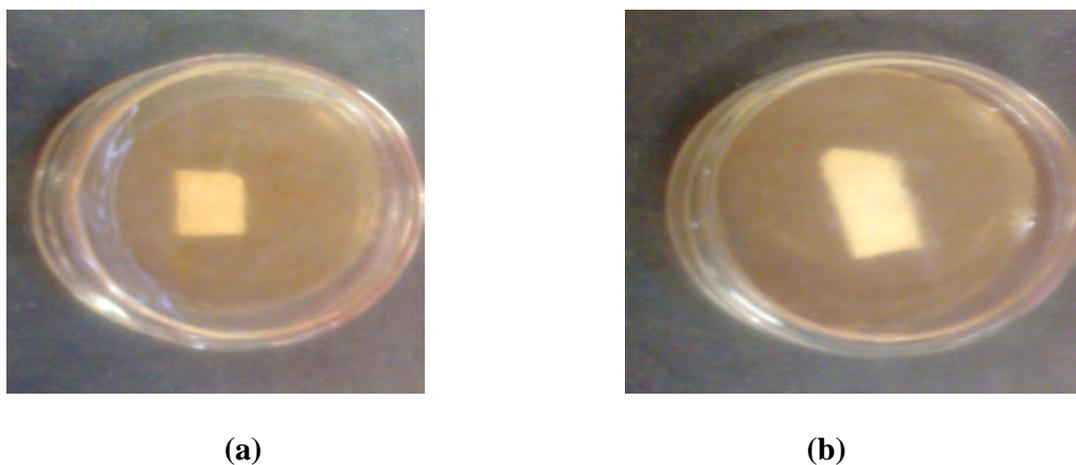
(2)

### Límites microbianos. Control de calidad



**Figura 27.** Imágenes de las placas de cultivo (AST), pulpa de sábila sin conservador (a), y su control negativo (b), a las 24 hrs. (1° muestreo)

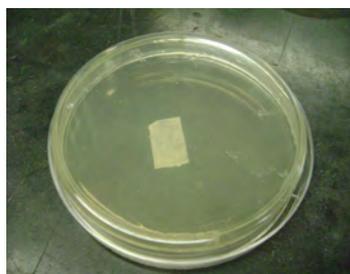
**Límites microbianos:**



**Figura 28.** Imágenes de las placas de cultivo (AST), pulpa de sábila sin conservador (a), y su control negativo (b), a las 48 hrs.



**Límites microbianos:**

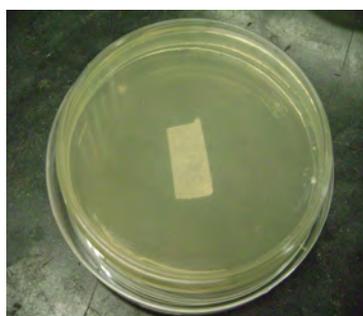


(a)

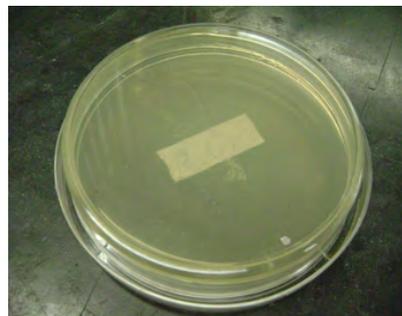


(b)

**Figura 29. Imágenes de las placas de cultivo (AST), pulpa de sábila sin conservador (a), y su control negativo (b), a las 24 hrs (7to muestreo).**

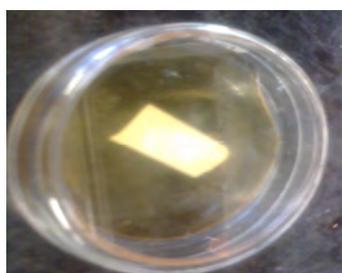


(a)

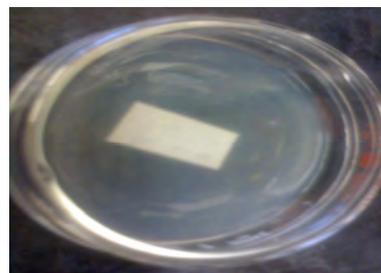


(b)

**Figura 30. Imágenes de las placas de cultivo (AST), pulpa de sábila sin conservador (a), y su control negativo (b), a las 48 hrs (7to muestreo).**



(a)



(b)

**Figura 31. Imágenes de las placas de cultivo (APD), pulpa de sábila sin conservador (a), y su control negativo (b), a la semana.**



(a)



(b)

**Figura 32. Imágenes de las placas de cultivo (APD), pulpa de sábila sin conservador (a), y su control negativo (b), a la semana. (7to muestreo).**



## ANEXO

(3)

### Estabilidad en solución. Control de Calidad

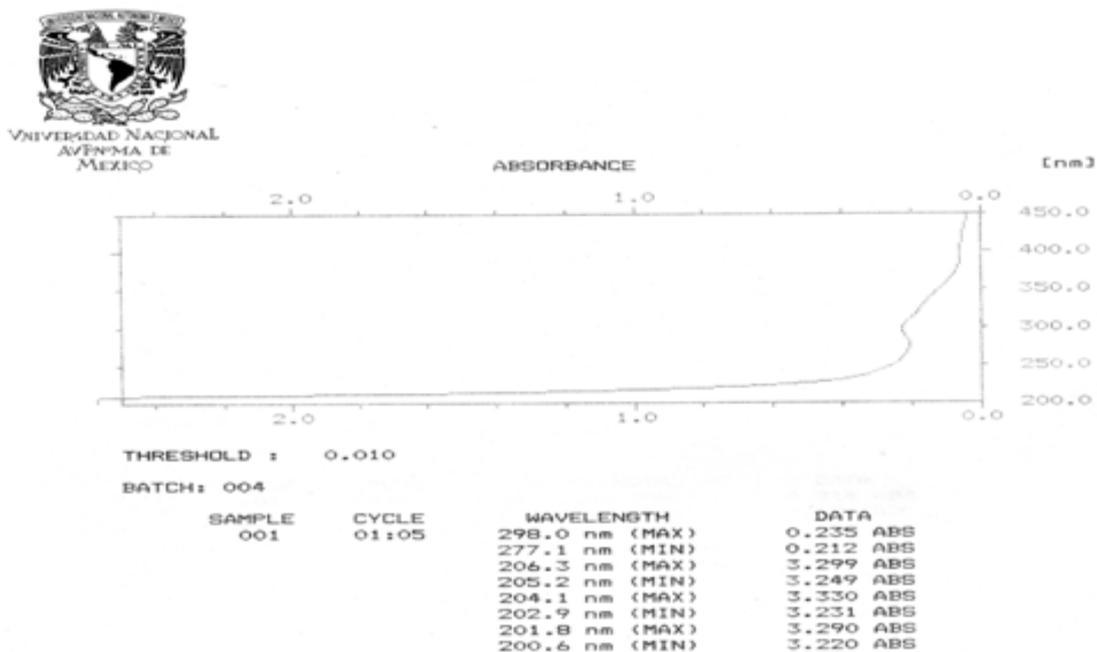


Figura 33. Condición de Basicidad con NaOH al 10 %.

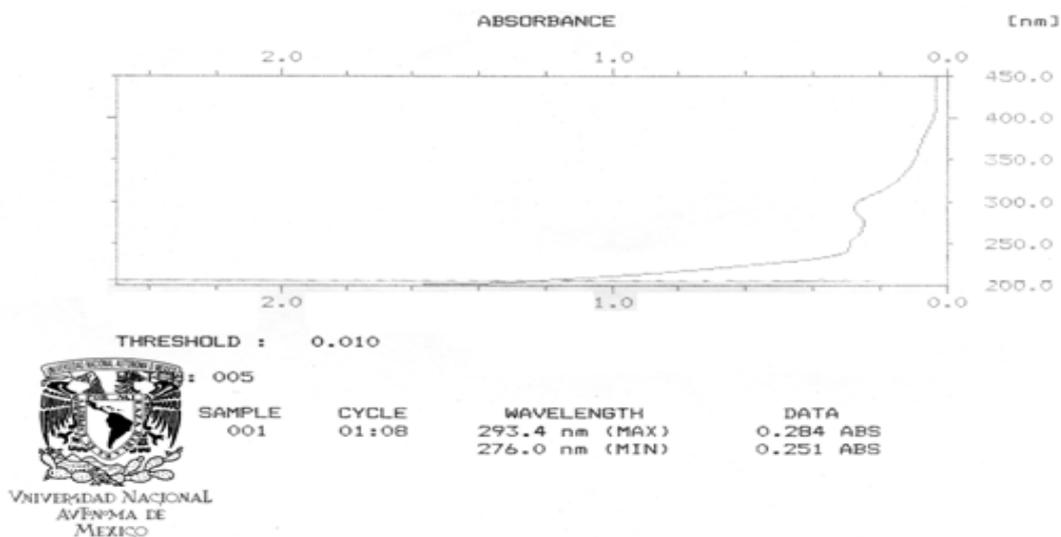
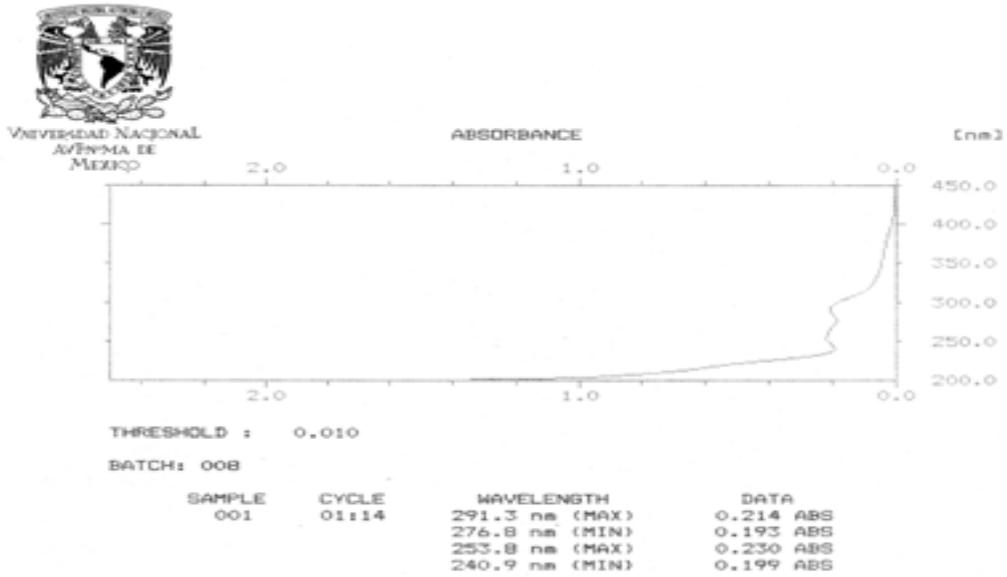


Figura 34. Condición de Acidez con HCl al 10 %.



**Figura 35. Condición de Reducción con Zinc al 10 %.**

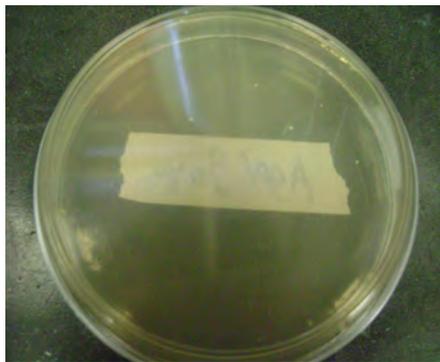


## ANEXO

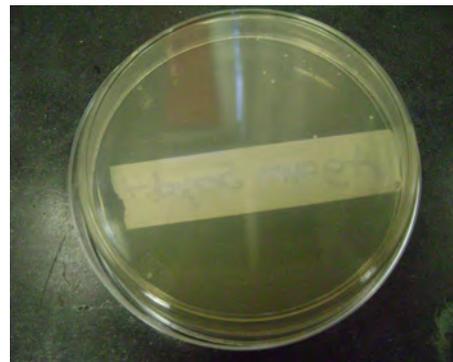
(4)

### Límites microbianos. Formulación.

Límites microbianos realizados a la formulación:

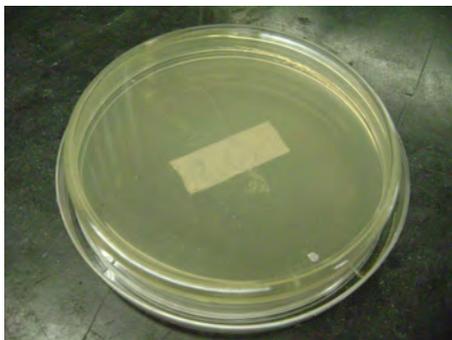


(a)



(b)

Figura 36. Imágenes de las placas de cultivo (a) (AST) y su control negativo (b), a las 48 hrs. (1° muestreo)



(a)



(b)

Figura 37. Imágenes de las placas de cultivo (a) (AST) y su control negativo (b), a las 48 hrs. (7° muestreo)



(a)



(b)

**Figura 38. Imágenes de las placas de cultivo(a) (APD) y su control negativo (b), a la semana. (1° muestreo)**



(a)



(b)

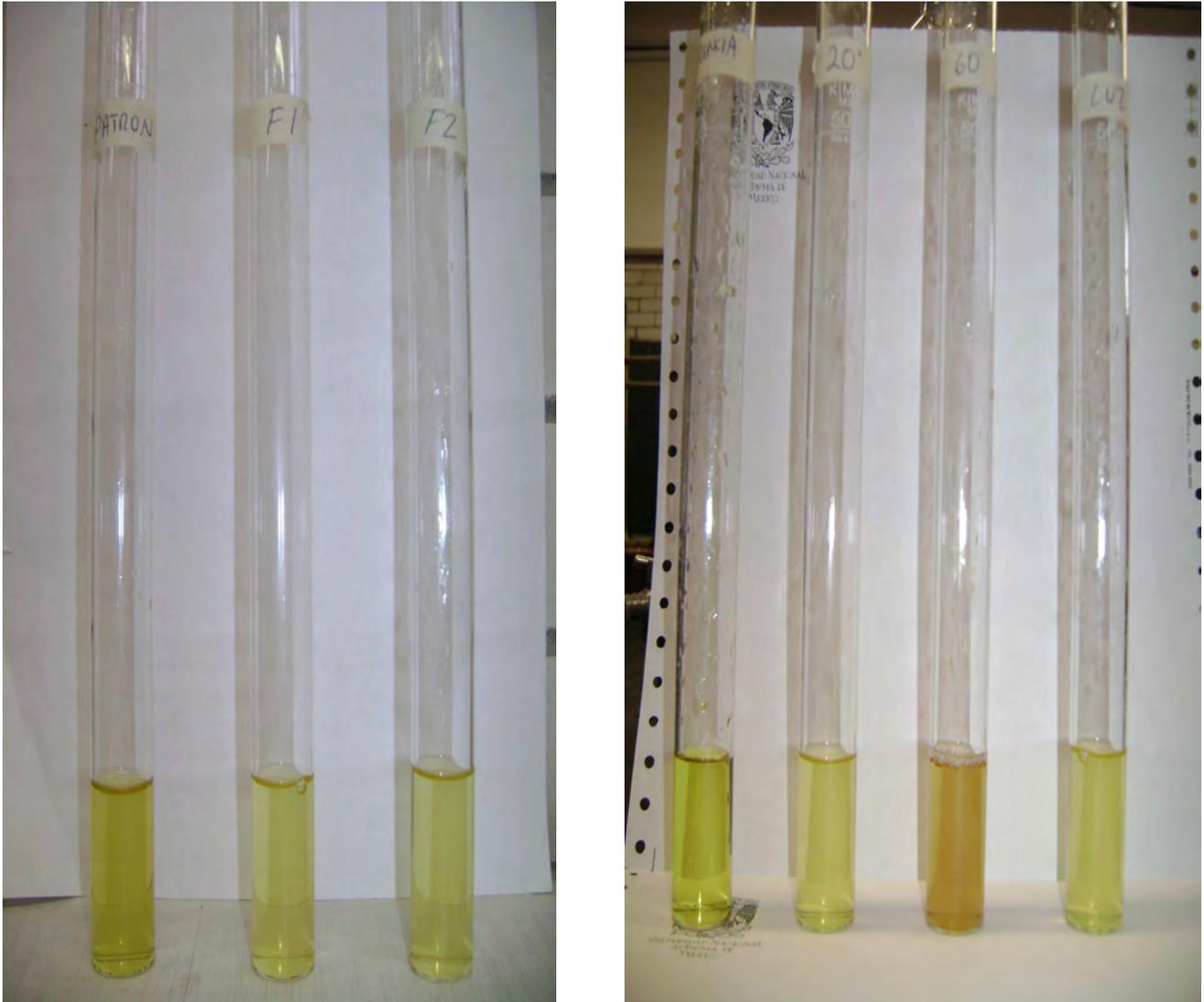
**Figura 39. Imágenes de las placas de cultivo(a) (APD) y su control negativo (b), a la semana. (7° muestreo)**



## ANEXO

(5)

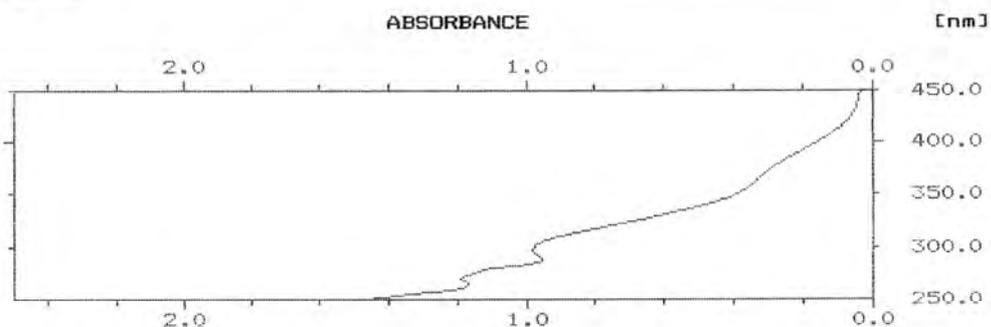
### Color de la Solución. Formulación.



**Figura 40. Imágenes de color de la solución (1° y 7° muestreo respectivamente).**



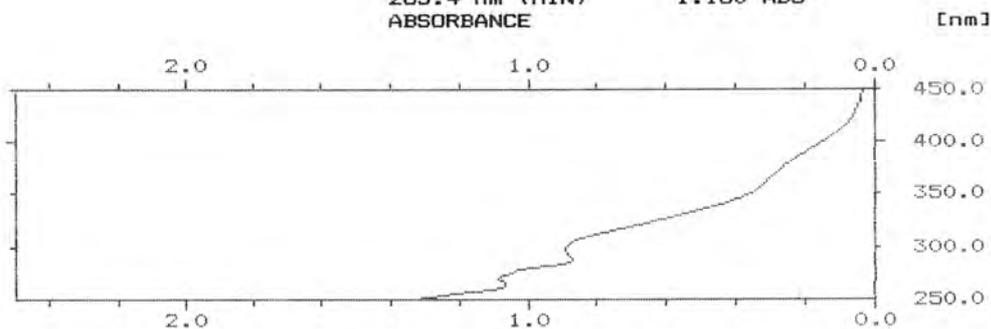
## ANEXO (6) Estabilidad a temperatura de 20° C, 60° C y luz. Formulación



THRESHOLD : 0.010

BATCH: 002

SAMPLE	CYCLE	WAVELENGTH	DATA
001	01:07	298.2 nm (MAX)	0.991 ABS
		288.0 nm (MIN)	0.964 ABS
		270.3 nm (MAX)	1.202 ABS
		265.4 nm (MIN)	1.180 ABS

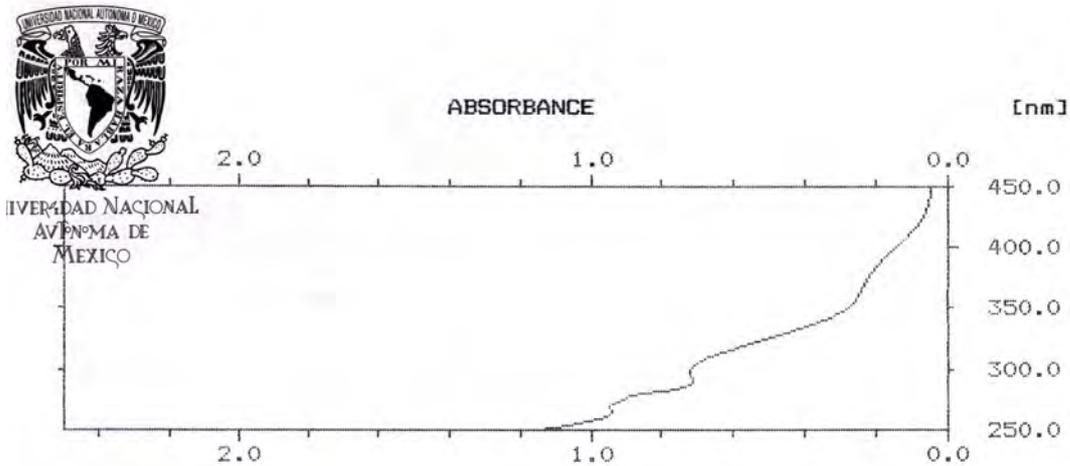


THRESHOLD : 0.010

BATCH: 003

SAMPLE	CYCLE	WAVELENGTH	DATA
001	01:26	298.2 nm (MAX)	0.904 ABS
		288.0 nm (MIN)	0.880 ABS
		270.3 nm (MAX)	1.094 ABS
		265.4 nm (MIN)	1.073 ABS

Figura 41. Espectrograma UV a temperatura de 20° C.

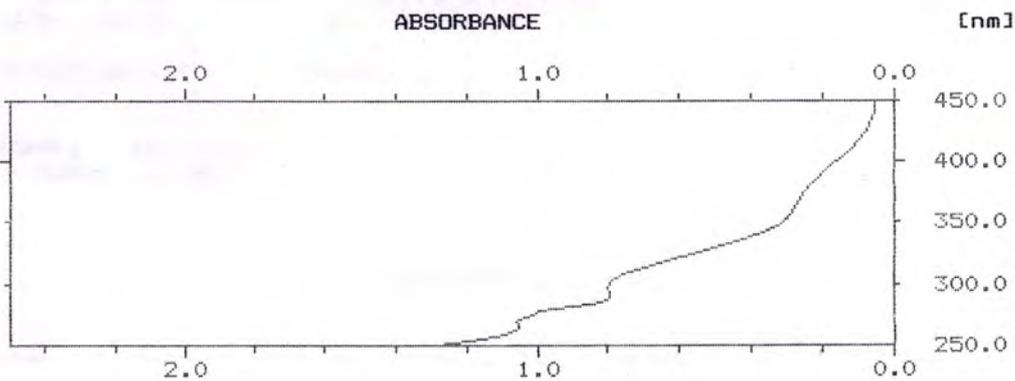


THRESHOLD : 0.010

BATCH: 004

SAMPLE	CYCLE	WAVELENGTH	DATA
--------	-------	------------	------

*No peaks detected.  
Check threshold !*



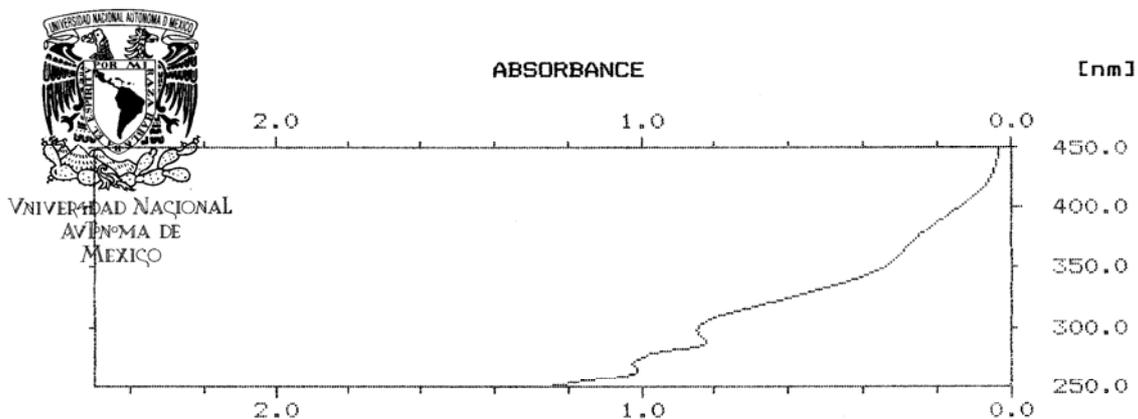
THRESHOLD : 0.010

BATCH: 005

SAMPLE	CYCLE	WAVELENGTH	DATA
--------	-------	------------	------

*No peaks detected.  
Check threshold !*

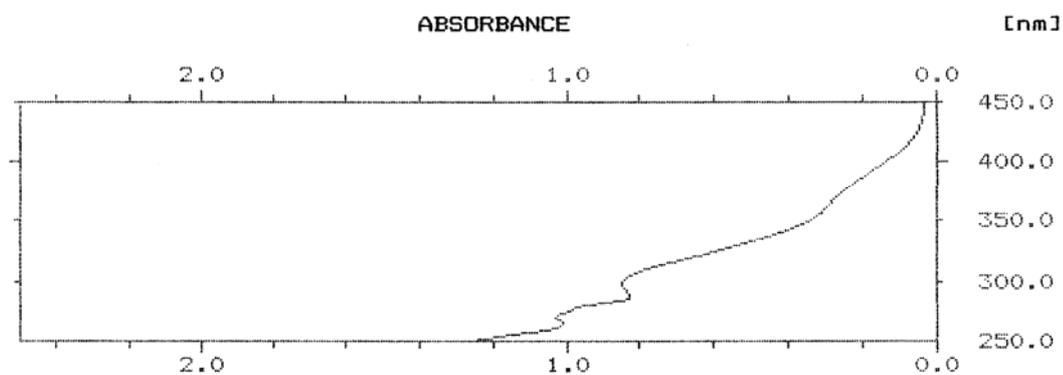
Figura 42. Espectrograma UV a temperatura de 60° C.



THRESHOLD : 0.010

BATCH: 006

SAMPLE	CYCLE	WAVELENGTH	DATA
001	01:41	298.4 nm (MAX)	0.857 ABS
		288.0 nm (MIN)	0.833 ABS
		270.3 nm (MAX)	1.037 ABS
		265.4 nm (MIN)	1.017 ABS



THRESHOLD : 0.010

BATCH: 007

SAMPLE	CYCLE	WAVELENGTH	DATA
001	01:44	298.2 nm (MAX)	0.859 ABS
		287.8 nm (MIN)	0.836 ABS
		270.2 nm (MAX)	1.040 ABS
		265.3 nm (MIN)	1.020 ABS

Figura 43. Espectrograma UV a temperatura ambiente a luz blanca.



## ANEXO

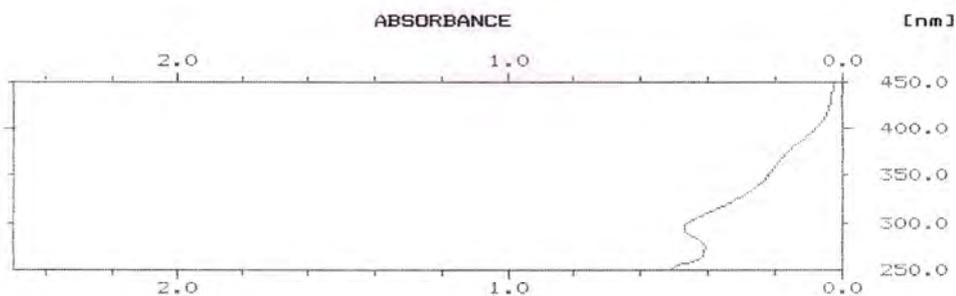
(7)

### Estabilidad a temperatura de 20° C, 60° C y Cámara de Luz blanca a temperatura ambiente.

#### Extracto

METHOD NO.: 2      SCAN/MAN

SAMPLE ID: -----  
OPERATOR ID: 55

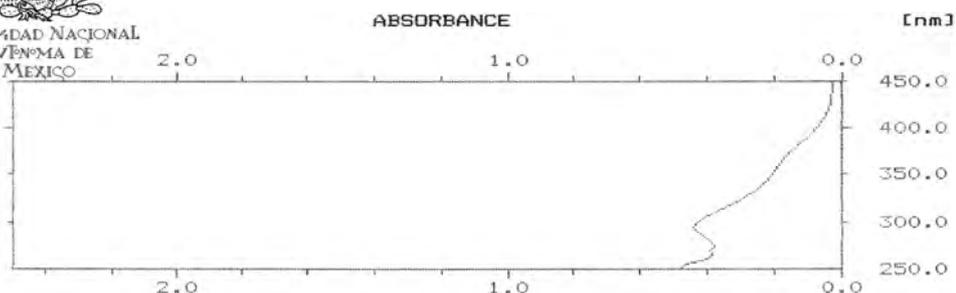


BATCH: 001

SAMPLE	CYCLE	WAVELENGTH	DATA
001	02:09	295.5 nm (MAX)	0.480 ABS
		274.6 nm (MIN)	0.417 ABS



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO



BATCH: 002

SAMPLE	CYCLE	WAVELENGTH	DATA
001	02:11	295.5 nm (MAX)	0.446 ABS
		275.0 nm (MIN)	0.389 ABS

[nm]

Figura 44. Espectrograma UV a temperatura de 20° C.

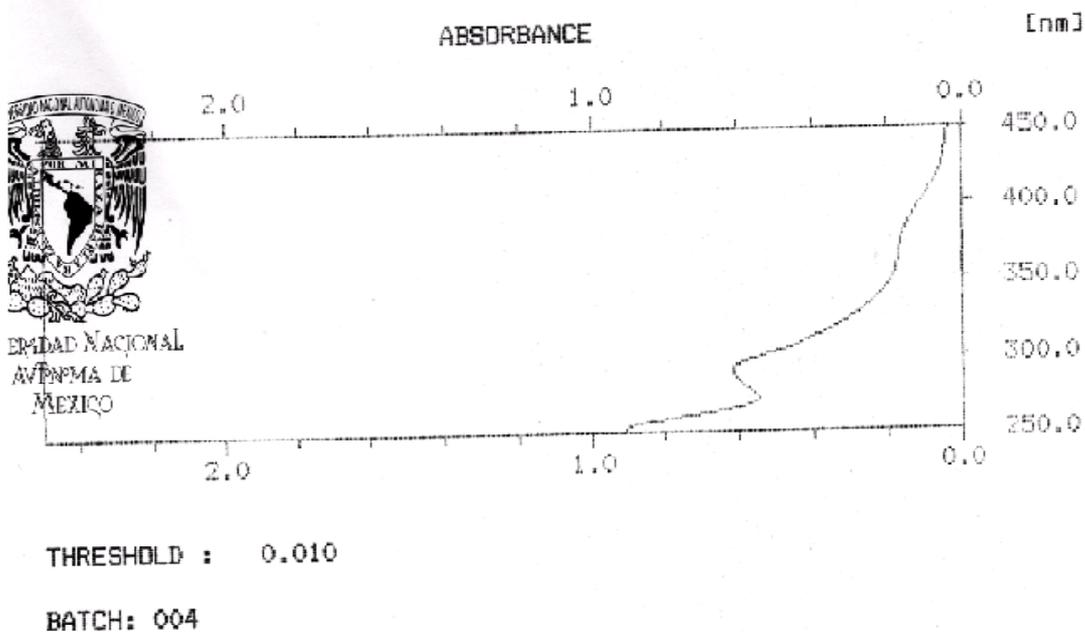
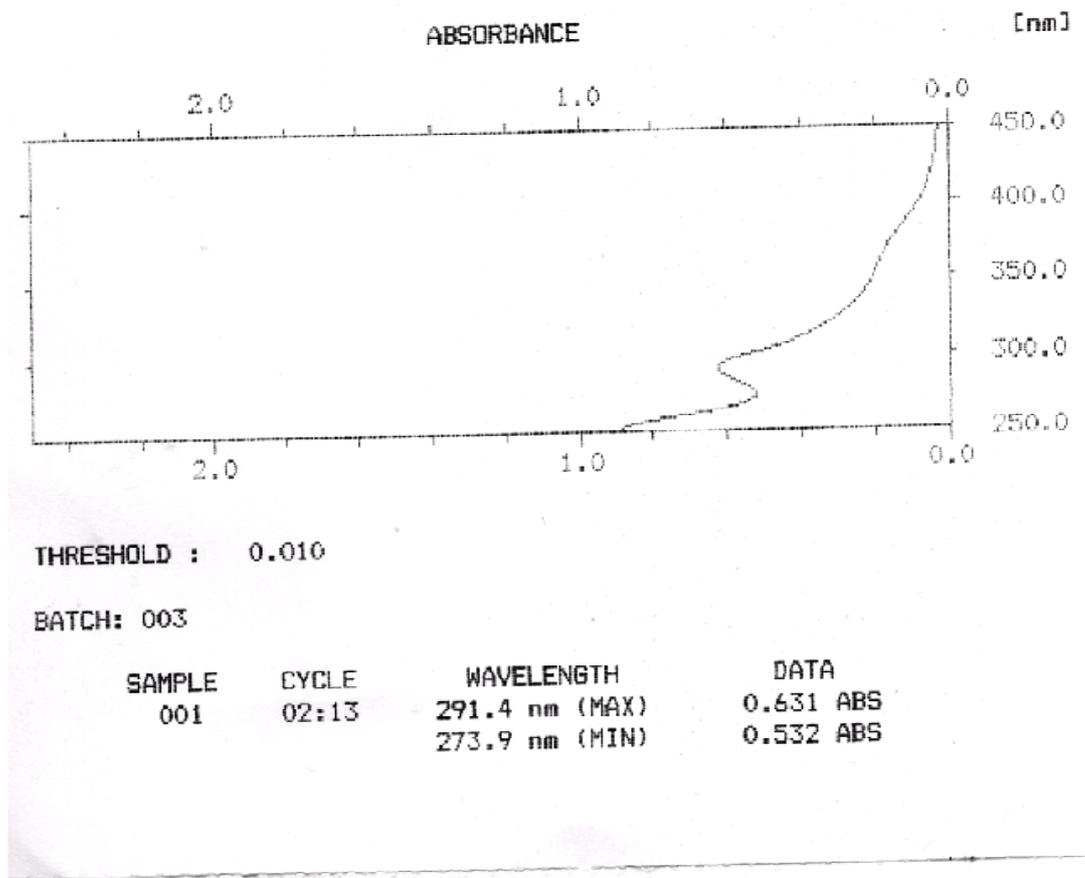
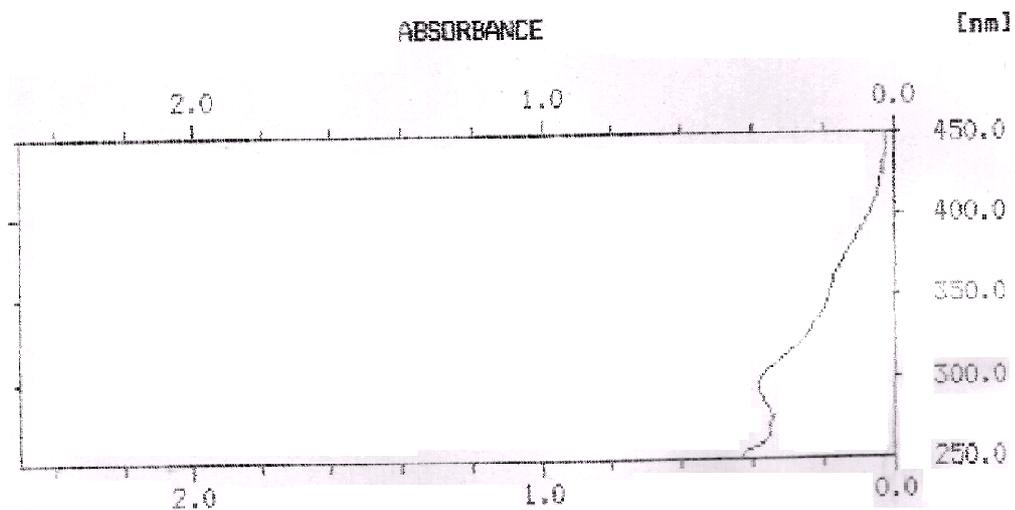


Figura 45. Espectrograma UV a temperatura de 60° C.



THRESHOLD : 0.010

BATCH: 005

SAMPLE	CYCLE	WAVELENGTH	DATA
001	02:18	295.3 nm (MAX)	0.396 ABS
		275.7 nm (MIN)	0.352 ABS

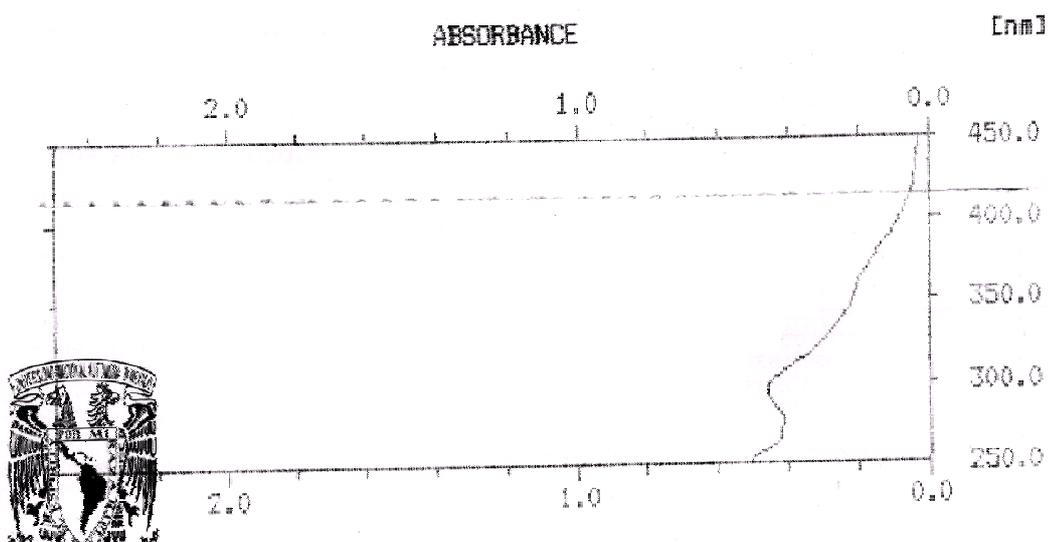


Figura 46. Espectrograma UV a temperatura ambiente a luz blanca.