



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**Propuesta de una formulación de laminillas
antisépticas**

TESIS

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

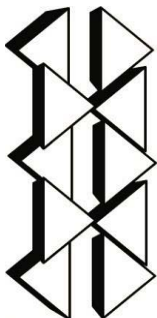
PRESENTAN:

MARTÍNEZ VALDIVIA JOSÉ CARLOS

TIRADO ZARAZUA EDGAR ARTURO

DIRECTOR DE TESIS: M. en F. IDALIA LETICIA FLORES GÓMEZ

ASESOR DE TESIS: M. en F. LETICIA HUERTA FLORES



MÉXICO, D.F.

2014



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.

TABLA DE CONTENIDO.

INTRODUCCIÓN.....	1
1.0 Antecedentes.....	2
1.1 Desarrollo Farmacéutico.....	2
1.1.1 Consideraciones para el diseño de productos.....	3
1.2 Estudios de preformulación.....	3
1.2.1 Caracterización del principio activo.....	5
1.2.2 Estabilidad del principio activo.....	5
1.3 Compatibilidad del principio activo con excipientes.....	11
1.4 Estudios de formulación.....	15
1.5 Desarrollo de una formulación.....	15
1.6 Escalamiento.....	16
1.7 Ciclaje.....	16
1.8 Forma cosmeceútica.....	17
1.9 Definición de laminillas faciales.....	18
1.9.1 Ventajas y desventajas de la forma farmacéutica.....	19
1.9.2 Formas comerciales de Ácido Salicílico y Óxido de Zinc.....	19
1.10 Ácido Salicílico.....	21
1.10.1 Propiedades Físicas.....	21
1.10.2 Propiedades Químicas.....	21
1.10.3 Función del Ácido Salicílico.....	22
1.10.4 Mecanismo de acción.....	23
1.10.5 Dosis y vía de administración.....	24
1.10 Óxido de Zinc.....	24
1.11.1 Propiedades del Óxido de Zinc.....	24
1.11.2 Función del Óxido de Zinc.....	25
2.0 Planteamiento del problema.....	26
3.0 Objetivo.....	28
4.0 Hipótesis.....	29

5.0 Metodología	30
6.0 Metodología General.....	36
7.0 Resultados y análisis	44
8.0 Conclusiones	55
9.0 Sugerencias.....	56
10.0 Anexos.....	57
11.0 Referencias bibliográficas.	62

ABREVIATURAS.

°C	Grados centígrados.
CCF	Cromatografía en capa fina.
C.V.	Coeficiente de variación.
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
g	Gramos.
g/mol	Gramos por mol.
H⁺	Iones hidronio.
HCl	Ácido clorhídrico.
HPC	Hidroxipropilcelulosa.
H₂SO₄	Ácido sulfúrico.
IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada.
LDPE	Polietileno de baja densidad.
ICH	International Conference on Harmonisation.
IR	Espectroscopía infrarroja.
M	Molar.
MGA	Método General de Análisis.
Kg	Kilogramos.
L	Litros.
mL	Mililitros.
mm	Milímetros.
mg	Miligramos.
N	Normalidad.

nm	Nanómetros.
NOM	Norma Oficial Mexicana.
OH⁻	Iones hidróxilo.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
p.a.	Principio activo.
PE	Polietileno.
PEG	Polietilenglicol.
pH	Potencial de hidrógeno.
pK_a	Potencial de acidez.
PM	Peso molecular.
PVP	Polivinilpirrolidona.
Q1B	Guía de estudios de fotoestabilidad de nuevos fármacos y productos.
R_f	Factor de resolución.
S/E	Sin especificación.
SI	Solución Indicadora.
SR	Solución Reactivo.
SSA	Secretaría de Salud.
SV	Solución Valorada.
SRef	Solución de referencia.
UV	Ultravioleta.
\bar{x}	Media aritmética.

“Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado, un esfuerzo total es una victoria completa”.

Mahatma Gandhi.

AGRADECIMIENTOS.

José Carlos:

La presente tesis, es la culminación de mucho trabajo y esfuerzo, el cual quiero dedicar a importantes personas que de forma directa o indirectamente, participaron en su desarrollo y que hicieron de mí un mejor hijo, hermano, amigo y sobre todo un profesionista.

Por ello, quiero agradecer a mi directora de tesis, M. en F. Idalia Leticia Flores Gómez por su guía, apoyo y cariño, este presente, simboliza mi gratitud por la responsable e invaluable ayuda que siempre me brindó.

A mi asesora de tesis M. en F. Leticia Huerta Flores, gracias por su tiempo, sus consejos, motivación, e infinita paciencia, por darle forma y dirección a mi trabajo. Y sobre todo por creer en mí en los momentos difíciles.

A mis amigos Arturo, Martha, Paco, Rodas, Ilse, Miguel, Venus y Pedro, por su ayuda en muchas ocasiones y por los momentos que hemos pasado juntos, por todas las conversaciones, las reuniones y los buenos momentos de amistad. A Ricardo y Mariana por toda la ayuda y el apoyo brindado.

De igual manera agradezco a mi familia Mari, Emmanuel, Jazmín, Male, Pancho, Carlos y Alicia, que han llenado mi vida de grandes momentos importantes y significativos. Para Adrián, que más que un primo ha sido un gran amigo y hermano. A mis tías por verme como un hijo y guiarme siempre con un consejo.

Agradezco especialmente a mi preciosa novia Raquel, compañera inseparable de cada jornada. Por las noches en vela, por tu comprensión, ayuda y amor infinito. Por su bondad y sacrificio, que me inspiró a ser mejor, ahora puedo decir que esta tesis lleva mucho de tí, gracias por estar siempre a mi lado.

A mis Padres, Rosa y Juan y a mis hermanos Alma y Juan, sabiendo que no existirá una forma de agradecer toda una vida llena de sacrificios, por el apoyo, enseñanza, consejos y esfuerzos, quiero que sientan que el objetivo logrado también es suyo y que la fuerza que me ayudo a conseguirlo, fue su apoyo.

Con todo mi cariño y mi amor, para las personas que hicieron todo en la vida para que yo pudiera lograr mis sueños, por motivarme y darme la mano cuando sentía que el camino se terminaba, a ustedes por siempre mi corazón y mi agradecimiento.

Edgar Arturo:

El siguiente trabajo se lo dedico a todos aquellos que me han apoyado desde el inicio, que me han ayudado a culminar este sueño de tantos años y a llegar hasta donde estoy ahora, por ello agradezco a mis padres Ivonne y Francisco que desde el inicio de todo me han apoyado y han sido la columna vertebral de todo lo que he hecho y que por ellos he llegado tan lejos, y siempre se han mantenido a mi lado.

A mis hermanos Paco y Christian que a lo largo de la vida siempre han estado a mi lado, en los momentos buenos como en los malos.

A mi asesora de tesis Leticia Huerta que me apoyó incondicionalmente desde el principio del proyecto, y que gracias a eso logre culminar y salir adelante en este que es parte de mi desarrollo académico y profesional.

A mi directora de tesis que me tuvo paciencia durante todo este camino y me ofreció su apoyo incondicional y sus conocimientos, para que así me lograra desarrollar mas como profesionista.

A Alberto Urrutia que siempre ha sido como un hermano para mí y que estuvo a mi lado durante todo este camino.

A Isabel que gracias a su persistencia pude culminar la carrera ya que durante todo ese tiempo, me apoyo sin importar que y gracias a eso logre salir adelante.

A mis amigos Miguel, Rodas, Carlos, Ilse, Paco, Ramón, Venus Y Martha siempre me ofrecieron su apoyo y amistad por más dura que fuera la situación y a pesar de los años, siempre estuvieron ahí para apoyarme.

A Raquel, Mariana y Ricardo que gracias a sus esfuerzos logre culminar, siendo que estuvieron a mi lado durante todo el tiempo desde que las conocí y gracias a ellas salió adelante la tesis.

A toda la familia Tirado-Zarazua que si me pusiera a mencionar a cada uno de ellos jamás terminaría, pero saben que de verdad aprecio el saber que están a mi lado y a pesar de los momentos difíciles en la vida, siempre salimos y saldremos adelante ante todo.

Tal vez no mencioné a muchas personas pero durante este gran viaje conocía tanta gente y a todos ellos se los agradezco. Finalmente le agradezco a la **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**, porque me ha dado la oportunidad que muchos desean, ser parte de la máxima casa de estudios y de su historia.

¡¡¡GRACIAS!!!

INTRODUCCIÓN.

Las actividades de preformulación van desde la identificación de los agentes activos descubiertos, hasta la caracterización de las propiedades fisicoquímicas y tecnológicas necesarias para el diseño de las formas farmacéuticas. Los estudios de preformulación pueden resultar muy útiles para predecir posibles problemas de formulación, e identificar los métodos más apropiados en la tecnología de las formas farmacéuticas (Aulton, 2004).

El presente trabajo se enfoca en el acné el cual es una enfermedad común y crónica de la piel. Es una condición inflamatoria de las glándulas y de los folículos sebáceos. Se presenta generalmente en la cara, pecho y espalda. Cada seis de diez personas jóvenes entre las edades de doce y veinticuatro años sufren de un cierto grado de acné. La enfermedad causa mucha vergüenza ya que es en una edad en la que los jóvenes tienden a ser sensibles sobre su aspecto personal.

El acné vulgar es una de las afecciones dermatológicas más frecuentes, cuya terapéutica permite implementar lo que los autores han definido como el tercer escalón de la atención farmacéutica: la participación activa del farmacéutico en los procesos de identificación, evaluación y prescripción de una determinada patología; junto con el seguimiento clínico y farmacológico de la misma, y la realización de las pertinentes funciones de información, educación sanitaria y ayuda para la correcta implementación del tratamiento prescrito.

En este trabajo se propone la formulación de laminillas, útiles para el tratamiento del acné, las cuales presentan ventajas sobre las formulaciones tradicionales, ya que son de fácil transporte, unidosis y menos susceptibles a la contaminación entre otras. Además se establecerán las especificaciones de calidad que debe tener el producto.

1.0 Antecedentes

1.1 Desarrollo Farmacéutico

El desarrollo farmacéutico se refiere a las investigaciones que tienen como finalidad aumentar la biodisponibilidad, estabilidad y mejorar la apariencia, así como para obtener la mejor formulación de un medicamento. Los estudios que se realizan durante el desarrollo de un medicamento comprenden dos etapas: Estudios de preformulación y Estudios de formulación (Deodatt, 2002).

Los estudios han demostrado que la fase de diseño inicial requiere de una inversión relativamente pequeña, lo que puede influir mucho en la naturaleza del producto y su éxito comercial definitivo. El retorno de la inversión de la fase del diseño conceptual es cinco veces mayor que el retorno de la inversión del trabajo para desarrollar, optimizar el producto y además del proceso de fabricación (Martínez, 2004).

Una definición con la que se identifica el diseño del producto es la etapa inicial del desarrollo del producto, donde se requiere un acuerdo global sobre la naturaleza del producto a ser desarrollado. Para que pueda llevarse a cabo el proceso de desarrollo se considera algunos puntos:

- ❖ Proporcionar una dirección clara y un objetivo para el equipo del proyecto.
- ❖ Ganar la aceptación de las aportaciones de todas las funciones clave en el inicio del desarrollo (como el desarrollo farmacéutico, seguridad, operaciones clínicas, producción, aseguramiento de calidad, normatividad y de mercado).
- ❖ Evaluar la viabilidad del proyecto en términos técnicos y comerciales.
- ❖ Identificar los posibles riesgos y por lo tanto gestionarlo para evitar el desperdicio de recursos valiosos en el desarrollo de un producto que es necesario o deseado.
- ❖ Proporcionar una fuente de referencia para el plan de desarrollo (Gibson, 2007).

1.1.1 Consideraciones para el diseño de productos

Un instrumento útil para esta fase inicial del producto es la elaboración de un informe de diseño de producto. En el que se debe documentar la evaluación cuidadosa de los siguientes elementos:

- ❖ Objetivo del producto de perfil
- ❖ Especificación de diseño y los parámetros críticos de calidad.
- ❖ Consideraciones comerciales.
- ❖ Cuestiones técnicas y de evaluación de riesgos.
- ❖ Evaluación de la seguridad y consideraciones.
- ❖ Consideraciones ambientales, de salud y seguridad.
- ❖ Consideraciones de propiedad intelectual (Gibson 2007, Aulton 2004).

Durante la etapa de selección del fármaco, el producto es optimizado por una serie de ensayos *in vitro* e *in vivo*. El objetivo es seleccionar uno o más fármacos para el desarrollo con las características deseadas; entre las características farmacológicas podrían incluir la absorción, la duración de la potencia y la selectividad por un receptor o por una enzima.

En general, los estudios que se realizan durante el desarrollo de un medicamento comprenden dos etapas: 1) los estudios de preformulación y 2) formulación (Martínez, 2004).

1.2 Estudios de preformulación

Antes de la selección definitiva del principio activo debe someterse a una fase llamada preformulación. (Gibson, 2007).

Un estudio de preformulación se define como la investigación de las propiedades fisicoquímicas de un principio activo solo o cuando se combina con excipientes, con el objetivo de generar información útil para la formulación en el desarrollo de una forma de dosificación estable. (Gibson, 2007).

El propósito de la preformulación es determinar experimentalmente todas las variables necesarias para desarrollar una fórmula y procesos óptimos para la manufactura de una forma farmacéutica. Una gran cantidad de pruebas físicas, químicas, de estabilidad, entre otras deben ser realizadas antes de establecer la formulación final (Llera, 2009).

El estudio de preformulación consiste en investigar las características fisicoquímicas del principio activo, las interacciones con los excipientes, evaluaciones de estabilidad y otros ensayos que generen información importante que permitan obtener una formulación farmacéutica eficaz, durable y segura (Swabrick, 2004).

El estudio consiste en llevar a cabo un perfil de estabilidad en relación al pH, evaluación de polimorfismo, coeficiente de partición, disolución, tamaño y forma de los cristales y compatibilidad con los excipientes a utilizar en la formulación (Martínez, 2004).

Asimismo, es necesario identificar y cuantificar el mecanismo de degradación. Esta información es esencial para la formulación a fin de estabilizar la molécula del fármaco en su forma farmacéutica adecuada (Martínez, 2004).

A medida que progresan los estudios de preformulación, la información recolectada se analiza, se comunica a los miembros del equipo de desarrollo y se utiliza para formar una o varias formas farmacéuticas (Martínez, 2004).

Son tres los objetivos principales para la preformulación (Allen, 2005):

- A) Caracterización del principio activo.
- B) Estabilidad del principio activo.
- C) Compatibilidad del principio activo con excipientes.

1.2.1 Caracterización del principio activo


Se refiere al establecimiento de las características de un fármaco determinado a partir del estudio de sus propiedades físicas, químicas, estructurales, etc. Una vez conocidas las características del principio activo, puede establecerse la naturaleza del mismo, así como sus posibles aplicaciones. Las pruebas mas comunes que se le realizan a un principio activo se observan en la tabla 1. (Swabrick, 2004).

Determinación de pKa	Cristalinidad
Coefficiente de partición (log P)	Higroscopicidad
Solubilidad	Punto de fusión
Polimorfismo	Valoración
Sales	Disolución
pH	Espectroscopia UV/Visible
Cromatografía en capa fina	Espectroscopia IR
Índice de refracción	Espectroscopia de masas
Estabilidad del estado sólido y liquido	

1.2.2 Estabilidad del principio activo

Se deben tener un conjunto de conocimientos básicos indispensables sobre las propiedades fundamentales, la tabla 2 muestra algunos parámetros que deben ser conocidos para cualquier forma farmacéutica a ser desarrollada, las más destacadas son la solubilidad y la estabilidad.

Tabla 2. Significancia de las propiedades para el desarrollo de formas farmacéuticas. (Grimm, 1993)

Propiedad, parámetro	Sólidos	Líquidos	Parenterales	Tópicos	Transdérmicos	Inhaladores, aerosoles
Solubilidad en agua PH= 1...10	+	+	+	+	+	+
Estado electrolítico pKa	+	+	+	+	+	+
Lipofiliidad log P _{oct}	+	+	+	+	+	+
Estabilidad (en sólido y en solución)	+	+	+	+	+	+
Higroscopicidad	+	+/-	+/-	+/-	+/-	+
Morfología	+	+/-	-/+	+	+	+
Tamaño de partícula	+	+/-	-/+	+	+	+
Propiedades de molienda	+	+/-	-	+/-	+/-	+
Humectabilidad	+	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Sabor	+	+	-	-	-	+
Olor	+	+	-	+	+	+
Compatibilidad						
Tableta de excipientes	+	-	-	-	-	-
Otros excipientes	-	+	+	+	+	+
Material de envase Vidrio	-	+	+	-	-	-
Otro	-	+/-	+/-	+	+	+
Corrosividad	+	-/+	+/-	+/-	+/-	+/-
Otros parenterales	-	+	-	-	-	-
+: Fundamental.			-: no requerida, no esencial			
+/- : útil, usualmente requerida, pero no bajo ciertas circunstancias significantes			-/+ : usualmente no importante, pero en ciertos casos requerida.			
 : Propiedades de importancia fundamental.						

Para tener la seguridad de que el medicamento se va a comportar como cuando se formula, es necesario considerar la estabilidad del principio activo. (Swabrick, 2004).

Los estudios de estabilidad pueden definirse como las pruebas que se efectúan a un fármaco o medicamento por un tiempo determinado, bajo la influencia de factores ambientales como temperatura, humedad o luz en el envase que lo contiene para determinar el periodo de caducidad y las condiciones de almacenamiento. Resulta indispensable conocer la estabilidad de un principio activo porque esto nos permite tomar medidas necesarias para proteger del medio ambiente y asegurar así, que sus características se mantendrán inalterables desde el proceso de fabricación hasta el consumo (*Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005*).

La estabilidad de un producto farmacéutico es la capacidad de una formulación particular en un contenedor específico de permanecer dentro de sus especificaciones físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas. Puede definirse también como el tiempo que transcurre desde la fecha de fabricación y envasado durante el cual la actividad química o biológica no desciende de un nivel predeterminado de potencia fijada y sus características físicas no se modifican apreciablemente o degeneran, este nivel debe ser como mínimo del 90% de la potencia inicial (James, 1993).

La estabilidad del principio activo consiste en controlar e identificar las situaciones que pueden hacer que se pierda la estabilidad del principio activo exponiéndolo a permanecer en estado líquido o en estado sólido bajo ciertas condiciones que pueden acelerar su descomposición. El tipo de degradación que puede afectar al principio activo, está relacionado directamente con su naturaleza (James, 1993).

Los factores que la afectan son: Luz, oxígeno, humedad, condiciones del medio de disolución como el pH, agitación, fuerza iónica, etc (Michael, 2004).

Un fármaco por lo regular se degrada por cuatro procesos fundamentales:

- ❖ Hidrólisis
- ❖ Oxidación
- ❖ Fotólisis
- ❖ Catálisis por oligoelementos metales

La hidrólisis y la oxidación son los mecanismos más frecuentes y, en general, la luz y los iones metálicos cataliza un proceso oxidativo posterior (Aulton, 2004).

Estabilidad en solución.

Las principales rutas de degradación en estado líquido son:

a) *Hidrólisis.*

La causa más frecuente de inestabilidad de un fármaco es la hidrólisis. Obviamente el agua tiene un rol dominante, pero en algunos casos implica pasividad, particularmente en formas farmacéuticas sólidas (James 1993).

Las reacciones hidrolíticas involucran un ataque nucleófilico en las extremidades inestables, ejemplo: anillos lactámicos>ésteres>amidas>iminas, por la acción del agua con el fármaco (James, 1993).

La degradación por hidrólisis se ve afectada por una serie de factores, de los cuales el pH de la solución, las sales del buffer y la fuerza iónica son las más importantes. Además, la presencia de cosolventes, agentes formadores de complejos y de surfactantes (James, 1993).

Como se ha indicado anteriormente, el pH de la solución es uno de los principales factores determinantes de la estabilidad del compuesto. Los iones hidroxilo son nucleófilos más fuertes que el agua, por lo que las reacciones de degradación suelen ser más rápidas en soluciones alcalinas que en el agua, ya que los iones OH^- catalizan la reacción. En soluciones de bajo pH, los iones H^+ también pueden catalizar reacciones de hidrólisis: estas catálisis son denominadas catálisis ácido-

base. Es bien sabido que los iones buffer, tales como el acetato o el ácido cítrico pueden catalizar la degradación, por lo tanto aunque se ajuste el pH hasta el valordeseado para optimizar la estabilidad, debe hacerse siempre con la concentración mínima necesaria (James, 1993).

b) *Oxidación.*

Mientras que en la hidrólisis interviene el agua, los disolventes, pH y la temperatura, la oxidación es consecuencia del entorno: la luz, los iones metálicos y oxígeno, donde se ceden electrones. La reducción es la subsecuente reacción de electrones de cambio, es por tanto una ganancia de electrones (James, 1993).

Cuando en la oxidación interviene el oxígeno molecular, se produce una reacción espontánea a temperatura ambiente que se conoce como auto-oxidación. Muchos derivados de fenol, grasas no saturadas y aceites se someten a este tipo de oxidación por el oxígeno atmosférico. Esta oxidación de los aceites se conoce como rancidez (James, 1993).

A diferencia de la hidrólisis, los productos de la oxidación son generalmente de color: ámbar, rosa, marrón o negro, y son inactivos terapéuticamente, pero a veces tóxicos. En la ausencia de toxicidad, la generación de color puede dar lugar a un dilema potencial en la evaluación de la estabilidad. El aspecto visual por la degradación química puede ser insignificante (James, 1993).

c) *pH.*

La degradación de algunos fármacos es catalizada por valores de pH extremos. Gran cantidad de iones H^+ o OH^- y algunos compuestos son muy estables entre pH 4 y 8. Los fármacos débilmente ácidos y básicos son más solubles cuando están ionizados y es probable que la inestabilidad se lleve a cabo porque las especies se modifican sin embargo muchos medicamentos son muy potentes y poco solubles, el pH es el método para producir una solución estable. Por lo tanto, la inclusión de un

disolvente miscible con agua en la formulación aumentará la estabilidad por ionización, reducirá los cambios extremos de pH para lograr la solubilidad:

Asimismo disminuirá la actividad del agua mediante la reducción de la polaridad de la mezcla de solventes. Sin embargo, los disolventes pueden aumentar la degradación (James, 1993).

Estabilidad en estado sólido.

Tabla 3. Estabilidad del principio activo en solución (Grim, 1993)			
Concentración		(0.05...) 1g/ 100mL	
	pH	Inyección de gas	Estrés
agua	7	O ₂ ó N ₂	Calor, luz
0.1N HCl	1	aire	
0.1N AcOH			
Buffers:	3; 4.5		
Acetato			Calor
Fosfato	6;7.4		
Borato			
0.1N NaOH	12		
Estrés			Temperatura (°C)
Calor	25,50,80		2 días, 1 semana
	100		2 horas
	120		20 minutos
luz	200 watts/h/m ²		6 horas, 24 horas

Siempre que sea posible, los productos farmacéuticos comerciales deben tener una duración de cinco años. La potencia no debe ser inferior a 90 o 95% en condiciones recomendadas de almacenamiento y el producto todavía debe verse y actuar como lo hizo la primera vez que se fabricó (James, 1993).

Mediante la investigación de la estabilidad del fármaco, es posible guiar el método de formulación e indicar los tipos de excipientes, aditivos específicos de protección y embalaje, que son susceptibles de mejorar la integridad del fármaco y el producto (James, 1993).

Las reacciones en estado sólido son diferentes a las de un líquido en la medida en que los conceptos de concentración y el orden de reacción son menos aplicables, por otra parte, las reacciones de degradación en estado sólido pueden ser complejas y pueden involucrar la oxidación junto con la hidrólisis (Tonnensen, 2004).

Dentro del programa de estabilidad de las sustancias, estas se someten a diferentes pruebas al estar en estado sólido y en solución, las pruebas se muestran de acuerdo a la tabla 3 (Grim, 1993).

La estabilidad de la sustancia sólida se pone a prueba dentro del programa de compatibilidad. Como regla general el método preferido para un análisis simple y cualitativo es la cromatografía en capa fina. Las sustancias con estabilidad crítica requieren una mayor atención con respecto a las condiciones que causan degradación (Grim, 1993).

1.3 Compatibilidad del principio activo con excipientes

La selección de excipientes es vital en el diseño de una forma farmacéutica de calidad. Los excipientes y su concentración en la formulación no sólo son seleccionados basándose en su funcionalidad, sino también en la compatibilidad entre el principio activo y los excipientes. Los estudios de compatibilidad son conducidos principalmente para predecir una incompatibilidad potencial del principio activo en la forma farmacéutica final. Estos estudios también proveen una justificación para la selección de excipientes y su concentración en la formulación (Qiu, 2009).

La adecuada formulación de una forma de dosificación depende en gran parte de una cuidadosa selección de los excipientes, cuyos principales objetivos son facilitar la administración del principio activo y protegerlo de su degradación, promoviendo una adecuada liberación y biodisponibilidad. Esta elección debe ir precedida de los correspondientes estudios que confirmen la ausencia de cualquier tipo de interacción entre los distintos componentes de la formulación (Michael, 2004).

Estos estudios se basan en mezclar el principio activo con los excipientes más comunes para la forma farmacéutica, y estudiar la degradación de estas mezclas bajo condiciones aceleradas. Las mezclas se pueden analizar mediante diferentes técnicas, como cromatografía en capa fina (Remington, 2006).

Los estudios de compatibilidad se llevan a cabo en condiciones aceleradas que involucran humedad y temperaturas controladas. Las muestras se componen de mezclas binarias, en una proporción 1:1 o se pueden usar mezclas múltiples las cuales constan de una formulación prototipo; estas muestras se colocan en recipientes o viales (Grim, 1993).

Las muestras se evalúan por inspección visual, es decir, se observan cambios físicos; HPLC y cromatografía en capa fina; y por último análisis térmico (calorimetría diferencial de barrido, microcalorimetría, etc.). La tabla 4 muestra los tipos de mezcla usados y las condiciones a las que son sometidas (Grim, 1993):

Tabla 4: Compatibilidad principio activo - excipiente (Grim, 1993).				
Muestra	Condiciones			
	Temperatura (°C)	1 semana	3 semanas	9 semanas
Principio activo	25			+
Mezclas binarias con excipientes (1:1)	50		+	+
	65	+	+	
mezclas	65	+	+	
	80	+		
	Luz	+		

En la tabla 5 se mencionan algunos ejemplos de interacción de incompatibilidad de algunos principios activos con excipientes de acuerdo al grupo funcional (Grim, 1993).

Tabla 5. Reacciones de incompatibilidad de principios activos con excipientes por grupo funcional (Grim, 1993)		
GRUPO FUNCIONAL	INCOMPATIBILIDAD	TIPO DE REACCIÓN
Amina primaria	Monosacáridos y disacáridos	Amina-aldehído y amina-acetal
Ester, lactona	Componentes básicos	Anillo abierto, base éster, hidrólisis
Carbonilo, hidroxilo	Silanol	Unión de hidrógenos
Aldehído	Aminas y carbohidratos	Aldehído-amina, base de schiff para la formación de glucosilamina
Carboxilo	Bases	Formación de sales
Alcohol	Oxígeno	Oxidación de aldehídos y cetonas
Sulfhidrilos	Oxígeno	Dimerización
Fenol	Metales	Complejos
Cápsula de gelatina	Surfactantes catiónicos	Desnaturalización

El éxito en la formulación de un preparado farmacéutico sólido estable y eficaz depende de una cuidadosa selección de los excipientes que se le añadirán para facilitar la administración, conseguir una liberación y una biodisponibilidad mantenida, además de proteger al principio activo de la degradación (Aulton, 2004).

En la figura 1 se proporcionan los pasos a seguir para realizar los estudios de compatibilidad entre el principio activo y excipientes (Valdovines, 2010).

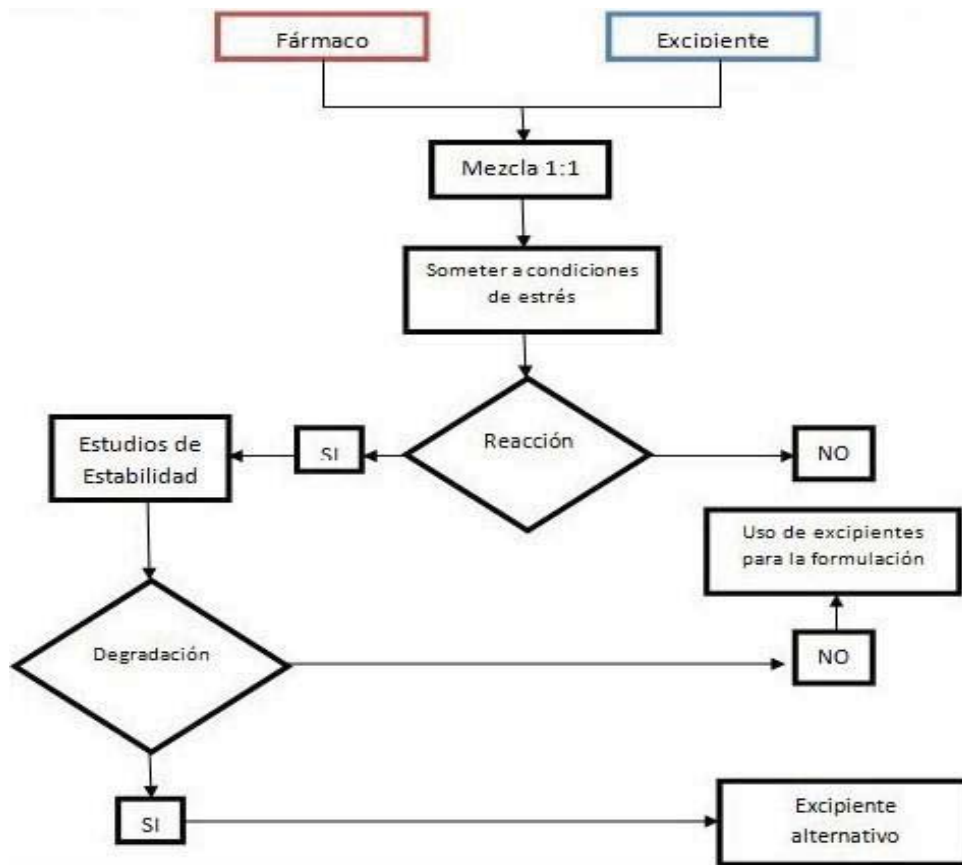


Fig.1 Diagrama de decisiones para los estudios de compatibilidad principio activo-excipiente (Valdovines, 2010).

Una incompatibilidad puede ser definida por una interacción indeseable del principio activo con uno o más componentes de una formulación resaltando en cambios físicos, químicos, microbiológicos o propiedades terapéuticas de la forma farmacéutica (Valdovines, 2010).

1.4 Estudios de formulación

Para poder establecer una formulación adecuada es necesario contar con toda la información posible del principio activo el cual incluye estudios químicos, físicos y farmacéuticos hechos durante la preformulación (Herrera, 2011).

En esta etapa se elaboran matrices de diseño, mediante las cuales se dan diferentes formulaciones para elegir cual es la más conveniente. Al final se evaluarán diferentes combinaciones del principio activo con los excipientes (*Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005*).

La presentación final del medicamento deberá permitir la liberación conveniente y segura de una dosis exacta (Herrera, 2011).

1.5 Desarrollo de una formulación

Durante esta etapa, los especialistas en desarrollo farmacéutico intentarán diversas formulaciones farmacéuticas y procesos de forma seleccionada, hasta llegar a la fabricación a nivel piloto considerado:

- ❖ Selección de componentes en base a las características del principio activo y excipientes.
- ❖ Definición del proceso o método de fabricación, secuencia de adición de los componentes y definición de condiciones del proceso.
- ❖ Definición de especificaciones como producto en proceso y producto terminado.
- ❖ Estabilidad del medicamento en diversos materiales de empaque tomando en cuenta la compatibilidad con el oxígeno, humedad o sensibilidad a la luz y cualquier otro fenómeno que pudiera considerarse cuando se diseña el empaque (Martínez, 2004).

1.6 Escalamiento

Comprende las actividades dirigidas a permitir la fabricación de lotes del tamaño adecuado para la comercialización a gran escala del producto. Esta etapa es el paso de lotes a escala a lotes de tamaño real.

Durante esta fase, se trabaja en el escalamiento del proceso, en el desarrollo de especificaciones y métodos para verificar la calidad del producto, también se preparan los materiales que se requieran para los estudios clínicos en la presentación farmacéutica definitiva (Martínez, 2004).

1.7 Ciclaje

Es un estudio que evalúa los efectos de la variación de temperatura, particularmente apropiado para el transporte marítimo y para las condiciones de almacenamiento de ciertos medicamentos. Los productos farmacéuticos sensibles a la fase de separación, pérdida de la viscosidad, precipitación y agregación deben ser evaluados en estas condiciones térmicas, como parte de la prueba, el medicamento debe ser envasado en ciclaje a través de las condiciones de temperatura que simulan los cambios que puedan presentarse una vez que el medicamento salga a comercialización. (Guidance for the industry QA1 (R2). Stability Testing of New Drug Substances and Products. U.S.A., 2013)

Existen varias condiciones para llevar a cabo un ciclaje:

- ❖ Estudios de ciclaje a medicamentos que puedan estar expuestos a variaciones de temperatura por encima de 0 °C, pueden consistir en tres ciclos de 2 días a temperatura de refrigeración (2-8 °C), seguido de 2 días en condiciones de almacenamiento acelerado (40 °C) (Guidance for the industry: Stability Testing of Drug Substances and Drug Products, 1998).

- ❖ Estudio de ciclaje para fármacos que pueden estar expuestos a temperaturas bajo 0°C, puede consistir en tres ciclos de 2 días a temperatura de congelación (-10 a – 20 °C), seguido de 2 días bajo las condiciones de almacenamiento acelerado (40 °C) (Guidance for the industry: Stability Testing of Drug Substances and Drug Products, 1998).
- ❖ Para aerosoles inhalables, el estudio recomienda un ciclaje que consta de tres o cuatro ciclos de 6 horas por día, (entre la temperatura bajo 0°C y 40 °C 75 – 80% HR) de un periodo de hasta 6 semanas (Guidance for the industry: Stability Testing of Drug Substances and Drug Products, 1998).
- ❖ Para fármacos congelados, el estudio recomienda incluir una evaluación de los efectos causados por la descongelación acelerada en un microondas o un baño de un agua caliente a menos que esté contraindicado en la etiqueta (Guidance for the industry: Stability Testing of Drug Substances and Drug Products, 1998).
- ❖ Si existen alteraciones en las condiciones se pueden aceptar con justificación (Guidance for the industry QA1 (R2). Stability Testing of New Drug Substances and Products. U.S.A., 2013).

1.8 Forma cosmecéutica

Mezcla de dos o más ingredientes que da como resultado un producto con ciertas características físicas y químicas para su adecuado uso, aplicación y conservación tal como spray, mousse, roll-on, emulsión, etc. (Moor, 1990).

Toda sustancia o preparado destinado a ser puesto en contacto con las diversas partes superficiales del cuerpo humano (epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales externos) o con los dientes y las mucosas bucales, con el fin exclusivo y principal de limpiarlos, perfumarlos modificar su aspecto, y/o corregir los olores corporales, y/o protegerlos o mantenerlos en buen estado.

Cosméticos según su función.

Dependiendo de la función del mismo, podemos encontrar los siguientes tipos de cosméticos:

- ❖ **Cosméticos de Higiene:** su función es limpiar la piel o el cabello de una zona.
- ❖ **Cosméticos de Acondicionamiento:** su función es acondicionar la piel o el cabello.
- ❖ **Cosméticos de Mantenimiento y Protección:** su función es mantener en buen estado la piel o el cabello de una zona determinada o protegerlo frente a diferentes factores, como el clima, condiciones atmosféricas adversas, etc.
- ❖ **Cosméticos Decorativos:** su función es decorar la piel o el cabello. No sólo maquillaje, también tintes, cosméticos para el cambio y forma, etc.
- ❖ **Cosméticos de Tratamiento:** se trata de cosméticos encargados de tratar alteraciones estéticas de distinta índole. Por ejemplo, cosméticos para tratamientos capilares, como los tratamientos de la alopecia (Moor, 1990).

1.9 Definición de laminillas faciales

Material suave, delgado, flexible y no pegajoso adecuado para limpiar la piel. Adecuadas por tener propiedades antisépticas que son útiles para el tratamiento del acné, debido a sus principios activos; ácido salicílico, que presenta un mecanismo de acción de suavizar la queratina, reblandece y descama las células de los tejidos y; óxido de zinc, que se le atribuyen suaves propiedades antisépticas, astringentes, antiinflamatorias y suavizantes de la piel (Mrozinski, 2003).

1.9.1 Ventajas y desventajas de la forma farmacéutica

La introducción de las laminillas como forma cosmeceútica es muy reciente, sin embargo en la tabla 6 se muestran las ventajas y desventajas de su uso.

Tabla 6: Ventajas y desventajas de la forma farmacéutica (Mrozinski, 2003)

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none">❖ Son unidosis.❖ Son prácticas para su transporte.❖ Son de fácil absorción cutánea.❖ Resultan aceptables para dermatología.❖ Son químicamente estables porque el principio activo no sufre reacciones de oxidación.❖ Actúan de manera rápida para la limpieza de la piel.❖ Se puede utilizar agua de uso común para que la laminilla se desintegre.❖ Son menos susceptibles a contaminación.	<ul style="list-style-type: none">❖ Si el producto se llega a hidratar se pierde de forma inmediata e irrecuperable.❖ Si la concentración de ácido salicílico no se maneja adecuadamente puede irritar la piel.❖ En el transporte y almacenaje las laminillas se pueden fracturar.

1.9.2 Formas comerciales de Ácido Salicílico y Óxido de Zinc

Se realizó una investigación de mercado por vía internet y en la tabla 7, se muestran los diferentes productos comerciales que contienen ácido salicílico.

Tabla 7: formas farmacéutica comerciales (Genomma Lab Internacional, 2013; LeaderFarma, 2013; Reckitt Benckiser, 2012; Unilever, 2012).			
NOMBRE	ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	LABORATORIO
Jabón aseptia alto ácido con glicerina	Ácido salicílico y ácido glicólico	Jabón: 100 g, \$23.00	Genoma lab.
Toallitas exfoliantes aseptia	Anti acnil FP®	Toallitas: 10 unidades (\$35.00) y 25 unidades (\$79.00)	Genoma lab.
Maquillaje en crema aseptia	ácidos glicólico y salicílico	Crema: 120 g	Genoma lab.
Maquillaje en polvo aseptia	ácidos glicólico y salicílico	Polvo: 10 g, \$85.00	Genoma lab.
laminas faciales antibrillo OXY	Formula exclusiva	Laminillas: 10 unidades	LeaderFarma
Jabon medicado OXY	Formula exclusiva	Jabón: 100 g, \$33.00	LeaderFarma
Toallas limpiadoras OXY	Formula exclusiva	toalla	LeaderFarma
Salex Crema	Ácido Salicílico	Crema: 120 g	CORIA Laboratories, LTD.
Productos Clearasil	Ácido Salicílico, Azufre y resorcinol	Crema: 100g Jabón: \$18.00 Toalla: 15 unidades	Reckitt Benckiser
Rapid Claeer Treatment Pads	Ácido Salicílico	Almohadillas	Neutrogena
Productos Dr. Scholls	Ácido Salicílico	Crema: 85 g Mascarillas desprendibles : 30 g	SSL HealthCare
Keralyt gel	Ácido Salicílico	Gel: 250 mL, \$54.00	Summers Laboratories Inc.
Propa pH	Ácido Salicílico	Mascarilla Desprendible: \$85.00	Del Pharmaceuticals, Inc.
Productos Ionil	Ácido Salicílico	Crema Loción: 180 mL, \$54.00	Galderma
Productos Noxzema	Ácido Salicílico	Almohadillas Crema: 14 g	Farmadiscount

Investigación de mercado realizado vía internet, se muestra diferentes productos comerciales que presentan ácido salicílico.

1.10 Ácido Salicílico

Nombre:

Ácido Salicílico, Ácido 2- hidroxibenzóico, Ácido o-hidroxibenzóico y 4-carboxilfenol (Budavari, 2001).

Fórmula condensada:

$C_7H_6O_3$

Peso molecular:

P.M. 138.12 g/mol (Budavari, 2001).

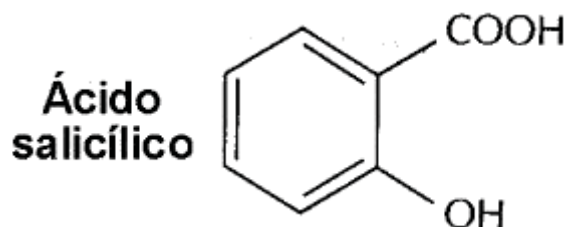


Figura 2: Estructura del ácido salicílico (Vollhardt, 2005)

1.10.1 Propiedades Físicas

Cristales blancos, generalmente en forma de agujas finas o polvo cristalino, blanco y esponjoso. La forma sintética es blanca e inodora, pero la forma preparada a partir de salicilato de metilo natural tiene un ligero color amarillo o rosa, y un ligero olor a menta (Budavari, 2001). Es estable al aire, se funde entre 158 y 161 C (Remington, 2006).

En cuanto a su solubilidad, 1 gramo se disuelve en 460 mL de agua, 3 mL de alcohol, 45 mL de cloroformo, 3 mL de eter, 135 mL de Benceno o alrededor de 15 mL de agua hirviendo (Remington, 2006).

1.10.2 Propiedades Químicas

El ácido salicílico presenta un anillo aromático, un ácido carboxílico y un grupo hidroxilo por lo que su nombre IUPAC es ácido o-hidroxibenzoico. Los ácidos carboxílicos forman puentes de hidrogeno con el agua, el ácido salicílico presenta 7 átomos de carbono lo que lo hace medianamente soluble en agua y muy soluble en alcoholes (Budavari, 2001).

1.10.3 Función del Ácido Salicílico

El ácido salicílico, es un polvo cristalino, inodoro, se encuentra de forma natural en ciertas plantas (*Spiraea ulmaria*, *Andromeda leschenaultii*) particularmente en las frutas. Se usa en pequeñas cantidades en la industria alimentaria como conservador, en las pastas de dientes como antiséptico. Su mecanismo de acción consiste en suavizar la queratina, reblandecer y descamar las células de los tejidos. Posee propiedades queratolíticas (sustancias con la capacidad para actuar sobre la capa cornea de la piel, favoreciendo su despegamiento) con aplicación vía tópica es útil para tratar procesos hiperqueratósicos y descamativos, como la caspa y la dermatitis seborreica, la ictiosis, y el acné, en concentraciones del 2-6%, tiene una afinidad alta por los lípidos y ejerce su efecto queratolítico principalmente dentro de los poros, lo que hace que sea un tratamiento útil para el acné, ya que penetra en las unidades sebáceas. También se incluye en productos destinados al tratamiento de la psoriasis, para los cuales de acuerdo a la clasificación de la FDA es categoría I. Las células tisulares se hinchan, se ablandan y finalmente se descaman (Rubin y Dover, 2007).

En preparados con concentraciones de hasta un 60% se emplea como cáustico para eliminar verrugas plantares, durezas y callosidades. También posee propiedades fúngicas y es útil para el tratamiento de infecciones cutáneas contra dermatofitos especialmente *Tinea pedis* y *Tinea capiti* (American society of health-system pharmacist, Inc., 2010).

Debido a que el ácido salicílico es irritante solo se puede administrar de forma externa, por lo que, se sintetizan diferentes derivados para su aplicación sistemática (National Institutes of Health, 2010).

Existen diferentes formas comerciales del ácido salicílico, principalmente en jabones, pomadas, soluciones o geles con concentraciones del 2 al 6%, cuando su aplicación es vía tópica (National Institutes of Health, 2010).

El ácido salicílico presenta un anillo aromático, un ácido carboxílico y un grupo hidroxilo por lo que su nombre IUPAC es ácido o-hidroxibenzoico.

1.10.4 Mecanismo de acción

El espesamiento de la capa córnea se debe a dos procesos a menudo asociados: el aumento de la producción de corneocitos «proliferación» y el déficit de descamación normal «retención» (Béani, 2002).

Los agentes queratolíticos no actúan sobre la proliferación, solo actúan sobre la eliminación de la capa córnea disminuyendo por lo general la cohesión corneocitaria e induciendo el rechazo de las células epidérmicas (Béani, 2002). En la actualidad, se admite que la acción exfoliante del Ácido Salicílico pasaría por una acción de descementación «disolución del cemento intercelular» y por una inhibición de la actividad del colesterol sulfotransferasa.

El ácido salicílico permite asimismo reducir el pH de la capa córnea aumentado así la hidratación de la piel y favoreciendo su actividad queratolítica (Lebwohl M., 1999).

Los activadores plasminógenos (PA) y sus inhibidores (PAI) desempeñan un papel en el proceso de diferenciación de la epidermis.

La descamación normal de los corneocitos de la superficie de la piel estaría regulada en parte por la actividad de los PA-tissue type (tPA) y PAI2. Los efectos del ácido salicílico se han evaluado comparando los índices de ARNm de PA y PAI de una piel normal, del cuerno cutáneo y del cuerno tratado con ácido salicílico. Un equilibrio deficiente tPA/PAI induce la hiperqueratosis y sugieren que la acción queratolítica del ácido salicílico estaría asociada en parte a su capacidad para estimular los procesos de descamación mediados por las proteinasas. En efecto, el tratamiento con ácido salicílico induce un aumento de tPA y una disminución de PAI2, estimulando así el proceso de descamación (Heda y Roberts, 2008).

1.10.5 Dosis y vía de administración

Con una concentración baja (<0,3%), el ácido salicílico tiene una acción bacteriostática, fotoprotectora, antipruriginosa y astringente.

El ácido salicílico induce una descamación significativa en una concentración de 2% (Bashir S.J., 2005). Con una concentración del 3%, el ácido salicílico ha sido capaz de reducir en un 15% una hiperplasia epitelial con una eficacia equivalente a una solución al 0,1% de hidrocortisona (Béani, 2002). Con una concentración más alta, el efecto queratolítico es preponderante.

Las concentraciones de ácido salicílico indicadas para el tratamiento del cuerno cutáneo y sus callosidades son del 5% al 17% en una formulación coloide (Lebwohl M., 1999). En el caso de las xerosis, las concentraciones indicadas de ácido salicílico son del 5% en una formulación compuesta por vaselina (Mazereeuw J., 2002). En el caso de la xerosis hipoqueratolítica, un tratamiento con ácido salicílico al 6% da muy buenos resultados (Bikowski, 2004).

1.10 Óxido de Zinc

Nombre:

Óxido de zinc, monóxido de zinc (Budavari, 2001)

Fórmula condensada:

ZnO (Budavari, 2001).

Peso molecular:

P.M. 81.41 g/mol (Budavari, 2001).

1.11.1 Propiedades del Óxido de Zinc

Polvo muy fino, inodoro, amorfo, blanco, o blanco amarillento, sin partículas gruesas, absorbe en forma gradual dióxido de carbono del aire, cuando se le

calienta a elevadas temperaturas adquiere un color amarillo que desaparece al enfriarse. (Remington, 2006).

Insoluble en agua, soluble en ácidos diluidos, soluciones de hidróxidos alcalinos, o soluciones de carbonato de Amonio. (Remington, 2006).

1.11.2 Función del Óxido de Zinc

Se atribuye al óxido de zinc suaves propiedades antisépticas, antiinflamatorias y suavizantes de la piel, este justifica su uso en productos protectores generalmente la concentración de orden del 2 al 10 % (Moor, 1990).

Tiene una acción levemente astringente y protectora. Bajo la forma de distintos ungüentos y pastas se le emplea con mucha frecuencia para el tratamiento de la piel seca, como también de trastornos e infecciones cutáneas, como *acné vulgar*, erupciones por calor, picadura de insectos, envenenamiento por hiedra, dermatitis del pañal, caspa, seborrea, eccema, impétigo, tiña, psoriasis, úlceras varicosas y prurito. También se lo incluye en algunos preparados desodorantes vulvovaginales y en preparados para el tratamiento de las hemorroides. Se le suele usar en cementos dentales. (Remington, 2006).

Frecuentemente se le usa en polvos faciales para acentuar su poder cubriente, en formulaciones en concentraciones del 15 al 20 % (Moor, 1990).

Se han realizado estudios con el óxido de zinc como un activo de protección solar, reduciendo el tamaño de partícula a menos de 200 nm los daños por la radiación son minimizados (Moor, 1990).

2.0 Planteamiento del problema

La industria farmacéutica ha desarrollado un gran número de productos, algunos de los cuales funcionan como antisépticos, debido a que diferentes padecimientos son tratados con estos productos de los cuales tenemos el acné.

El acné es una enfermedad que afecta las glándulas sebáceas. Los poros se conectan a estas glándulas a través de un canal que se llama folículo y, dentro de los folículos, el sebo transporta las células de piel muerta a la superficie de la piel. Un vello delgado también crece por debajo de la piel y pasa a través del folículo para llegar a la superficie. Cuando se tapa un folículo, se crea un grano o espinilla. La mayoría de los granos o espinillas se encuentran en la cara, el cuello, la espalda, el pecho y en los hombros. El acné no es una amenaza grave para la salud, pero puede dejar cicatrices (Domonkos y Odom, 2005).

El 88 % del acné, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se debe a un desorden hormonal. Es por eso que se desarrolla principalmente en la adolescencia (pubertad), con el aumento de la hormona testosterona (hombres) y el comienzo de los ciclos menstruales (mujeres), siendo así una reacción anormal al cambio del cuerpo, que permite la infección bacteriana (National Institutes of Health, 2010).

La adolescencia es precisamente la etapa de la vida en la que los jóvenes necesitan sentirse integrados y ser parte de un grupo social. Durante esta etapa, es muy importante agradar a las personas del sexo opuesto y la estética juega un papel muy importante en este aspecto. Tener acné, sobre todo si se tiene en un grado muy avanzado, puede hacer que el joven sea excluido de un determinado grupo o que no se atreva a integrarse por temor a un posible rechazo. Este hecho afecta emocionalmente a aquellas personas que lo sufren, disminuyendo su autoestima.

Algunos principios activos que funcionan como antisépticos son:

Cloruro de benzalconio, povidona iodada, clorhexidina, peróxido de hidrogeno, alcohol etílico y óxido de zinc entre otros (Domonkos, 2005).

El óxido de zinc en combinación con el ácido salicílico es un tratamiento muy utilizado para el acné, los cuales se encuentran en formas farmacéuticas de cremas, soluciones, jabones, polvos, pastas, emulsiones entre otras.

En este trabajo se propone la formulación de estos activos en laminillas, las cuales presentan ventajas sobre las formulaciones tradicionales, ya que son de fácil transporte, unidosis y menos susceptibles a la contaminación entre otras. A demás se establecerán las especificaciones de calidad que debe tener el producto.

3.0 Objetivo

3.1 Objetivo general

Proponer una formulación de óxido de zinc y ácido salicílico, laminillas, a partir de estudios de preformulación (caracterización y estabilidad del principio activo, además de proponer los parámetros de calidad del producto).

3.1.1 Objetivos particulares

- ❖ Determinar las características físicas, fisicoquímicas y químicas del ácido salicílico y la interacción física y química de los excipientes y los principios activos mediante un estudio de preformulación.
- ❖ Establecer una formulación en laminillas de ácido salicílico a partir de estudios de preformulación.
- ❖ Proponer los parámetros de calidad del producto terminado a partir de información recopilada en la bibliografía.
- ❖ Determinar el material de empaque mediante un estudio de ciclaje.
- ❖ Labora una orden de producción para las laminillas de ácido salicílico.

4.0 Hipótesis

Con los estudios de preformulación y formulación, se obtendrán laminillas de ácido salicílico, las cuales cumplirán con los estándares de calidad propuestos.

5.0 Metodología

5.1 Material y equipo

A. EQUIPOS

- Estufas de estabilidad a 20 y 40 °C Marca CAISA INC.
- Placa de calentamiento y agitación CORNING.
- Espectrofotómetro Marca BARNSTEAD TURNER Modelo Sp-830 Plus
- Refrigerador Marca HIETA, Modelo Reb-300

B. INSTRUMENTOS

- Potenciómetro MARCA EQUIPACK COLE-PARMER.
- Balanza analítica Marca OHAUS ANALYTICAL STANDARD.
- Balanza semianalítica Marca METTLER PC 2000.

C. MATERIAL

- Bureta 50 mL Marca PYREX.
- Soporte universal
- Pinzas de doble presión
- Probeta de 10, 50 y 100 mL
Marca PYREX y KIMAX.
- Vasos de precipitados de 30, 50,
100, 250, 600 mL Marca PYREX
Y KIMAX.
- Matraces aforados de 100, 250 y
500 mL Marca PYREX Y KIMAX.
- Pipeta graduada de 1, 5 y 10 mL
Marca PYREX.
- Tubos de ensaye de 13X100 y
18X150 Marca PYREX y KIMAX.
- Gradilla para tubos de ensaye.
- Mechero Fisher.
- Tela de asbesto.
- Tripie.
- Termómetro de -20 a 150 °C
- Tubos capilares.
- Porta objetos.
- Vidrio de reloj.
- Pinzas para crisol.
- Cápsulas de porcelana.
- Crisoles.
- Celdas de vidrio.
- Papel enserado.
- Jeringas.
- Mangueras de hule.
- Espátulas.

6.0 Metodología General

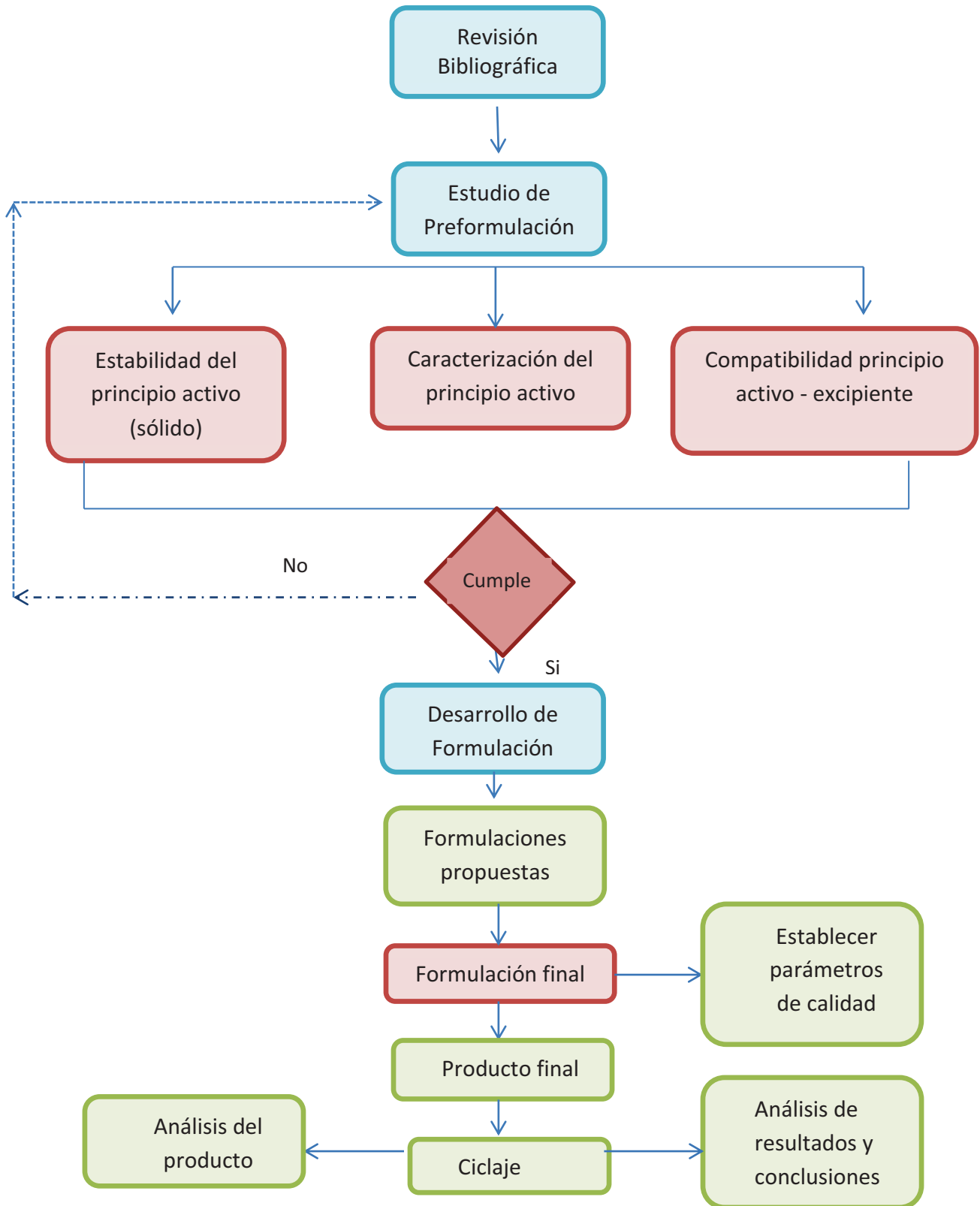


Figura 3. Metodología general del estudio de preformulación de laminillas antisépticas.

- Cámaras de elución.
- Agitador de vidrio.
- Agitador magnético
- Papel glasinne.
- Perilla de seguridad.
- Papel aluminio.
- Papel parafilm.

5.2 Reactivos

Silica gel 60 GF ₂₅₄ MERCK: TA1830630 305	Hidróxido de Sodio BAKER 770810
Cloruro de Amonio BAKER 080001	Cloruro Férrico BAKER 305804
Biftalato de Potasio BAKER 245801	Isopropanol BAKER 903703
Etanol GOLDEN BELL 13101270	Ácido Sulfúrico BAKER 968105
Acetato de Amonio MERCK 310311	Ácido Acético glacial BAKER 968105
Acetato de sodio BAKER 307001	Fosfato dibasico de potasio BAKER 325101
Ácido fosfórico BAKER 012802	

A. Materias Primas (grado farmacéutico)

Polivinilpirrolidona HELM A-1524	Carbopol HELM E-519
Talco HELM 28E1719	Hidroxipropilcelulosa LH-22 HELM 221
Ácido Salicílico HELM 458	Hidroxipropilcelulosa LH-32 HELM 334
Óxido de Zinc FARMACIA PARIS	Hidroxipropilmetilcelulosa HELM 269
Polietilenglicol E-400	Propilenglicol HELM 821
Estearato de Magnesio HELM 694	Glicerina HELM 1516
Laurilsulfato de sodio HELM 785	Aceite de Castor

5.3 Preparación de soluciones

Preparación de soluciones (FEUM, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 10ª edición.)

- *Ácido clorhídrico 0.1N*

En matraz volumétrico de 1000 mL, depositar 200 mL de agua, agregar lentamente 8,5 mL de ácido clorhídrico, enfriar a temperatura ambiente y llevar a volumen con agua.

- *Cloruro de bario.*

Disolver 1.2 g de cloruro de bario en 10 ml de agua.

- *Hidróxido de sodio 0.1N o 0.1M.*

En un matraz volumétrico de 1000 mL disolver 4.2 g de hidróxido de sodio en agua libre dióxido de carbono. Llevar a volumen con el mismo disolvente

- *Solución indicadora de anaranjado de metilo.*

Disolver 100 mg de anaranjado de metilo en 100 mL de agua y filtrarse si es necesario.

- *Solución indicadora de fenolftaleína.*

Disolver 1 g de fenolftaleína en 100 mL de alcohol.

- *Solución amortiguadora de pH 3.3 de acetatos.*

En un matraz volumétrico de 100 mL disolver 10g de acetato de amonio en 80 mL de agua. Ajustar el pH a 3 con solución valorada de ácido acético 5M. Llevar a volumen.

- *Solución amortiguadora de pH 6 de acetatos.*

En un matraz volumétrico de 100 mL, disolver 0.41 g de acetato de sodio anhidro en 30 mL de agua. Ajusta el pH a 6 con ácido acético glacial. Llevar a volumen.

- *Solución amortiguadora de pH 8 de fosfatos.*

Para 100 mL disolver 2 g de fosfato dibásico de potasio en 90 mL de agua. Ajustar el pH a 8 con ácido fosfórico. Llevar a volumen con agua.

6.1 Revisión bibliográfica

Realizar una revisión bibliográfica completa de las propiedades tanto de los principios activos como de los excipientes sobre su actividad farmacológica y forma farmacéutica. También se hace una revisión teórica fundamentada para realizar los estudios de preformulación, formulación y estudios de ciclaje del producto.

6.2 Estudios de preformulación

6.2.1 Caracterización del Ácido Salicílico.

Para la caracterización del ácido salicílico se realizaron las pruebas de identificación, intervalo de fusión, pérdida por secado, cloruros, sulfatos valoración y solubilidad (FEUM, 10^a edición, 2011).

Identificación. En soluciones moderadamente diluidas de ácido salicílico, el cloruro férrico SR produce un color violeta.

Intervalo de fusión. Entre 158 °C y 162 °C.

Colocar una pequeña muestra de p.a. en un cubre objetos redondo. Se ajusta este sobre el aparato Fisher.Johns, colocar un termómetro de -5 a 400 °C y se incrementa la temperatura lentamente, esto se hace al ajustar la perilla de calentamiento a una velocidad lenta. Registrar el intervalo de fusión de la muestra.

Pérdida por secado. Secar sobre gel de sílice: no pierde más de 0.5% de su peso, realizar la determinación a 2g de la muestra de prueba. Mezclar la sustancia a examinar y, si estuviera en forma de partículas grandes, reducir el tamaño de partícula aproximadamente a 2mm triturando rápidamente la muestra antes de pesarla. Tarar un pesafiltro, de poca profundidad con tapón de vidrio, que se haya secado aproximadamente durante 30 minutos bajo las mismas condiciones que debe emplearse la determinación y enfriar a temperatura ambiente en un desecador. Colocar la muestra a analizar en el frasco, volver a colocar el tapón y pesar con exactitud el frasco y el contenido. Distribuir la muestra a analizar tan uniformemente como sea posible agitando suavemente hacia los lados, hasta lograr una profundidad de aproximadamente 5mm por lo general y no más de 10mm en caso de materiales voluminosos. Colocar el frasco cargado en la cámara de secado,

retirando el tapón y dejándolo también en la cámara. Secar la muestra de prueba a la temperatura y durante el tiempo especificado en la monografía. Al abrir la cámara secar rápidamente el frasco, permitiendo que llegue a temperatura ambiente en un desecador antes de pesarlo.

Cloruros. Calentar 1.5 g con 25 mL de agua hasta que el ácido se disuelva, enfriar, agregar agua hasta restaurar el volumen original y filtrar: una porción de 25 mL de filtrado no presenta más cloruro que el correspondiente a 0.10 mL de HCl 0.020 N (0.014%).

Sulfatos. Una porción de 1 g disuelta en una mezcla de alcohol y agua (1:1) no presenta más sulfato que el correspondiente a 0.2 mL de H₂SO₄ 0.02 N (0.02%).

Solubilidad. Se basa en la comparación visual de la muestra en solución contra el solvente utilizado. Colocar la cantidad de sustancia especificada en la monografía correspondiente a una probeta de vidrio de 10 mL de un tamaño 13 mm x 125 mm con tapón de vidrio y perfectamente limpia. Utilizar el disolvente que se especifica en la monografía o en la etiqueta del producto, llenar la probeta casi hasta la el cuello. Agitar suavemente para obtener la solución. En una probeta utilizar el mismo volumen del disolvente usado.

Tabla 8: Solubilidad en los frascos prueba a 25 °C	
Termino descriptivo	Partes de solvente requerida por una parte de soluto.
Muy soluble	Menos de 1 parte
Fácilmente soluble	De 1 a 10 partes
Soluble	De 10 a 30 partes
Poco soluble	De 30 a 100 partes
Ligeramente soluble	De 100 a 1000 partes
Muy ligeramente insoluble	De 1000 a 10000 partes
insoluble	10000 o más partes

La muestra presenta solubilidad completa cuando la solución antes preparada no es menos clara que un volumen igual del mismo disolvente contenido en una probeta similar y examinada de la misma manera. La solubilidad según las partes de solventes requeridos por una parte de soluto se muestra en la tabla 8.

Valoración. Disolver aproximadamente 500mg de ácido salicílico, pesado con exactitud, en 25mL de alcohol diluido y previamente neutralizado con NaOH 0.1N, agregar fenolftaleína SR y valorar con NaOH 0.1N. Cada ml de NaOH es equivalente a 13.81 mg de $C_7H_6O_3$.

6.2.2 Estabilidad del ácido salicílico en solución

Estabilidad en solución: Colocar en cuatro tubos de ensaye 500 mg de ácido salicílico y adicionar por separado 10 mL de las siguientes soluciones:

- ✓ NaOH 0.1N (Hidrolisis Básica)
- ✓ HCl 0.1N (Hidrolisis ácida)
- ✓ H_2O_2 al 30% (Oxidación)
- ✓ HCl al 10% + Zinc metálico (Reducción)
- ✓ Solución amortiguadora pH 3.3 de Acetatos
- ✓ Solución amortiguadora pH 6 de acetatos
- ✓ Solución amortiguadora de pH 8 de fosfatos.

Calentar en un baño maría durante 12 horas. Evaluar cada 2 horas mediante Cromatografía en capa fina en silica gel, utilizando un sistema de elusión de etanol.

Perfil de pH. Adicionar a 3 tubos de ensaye 500 mg de Ácido salicílico y agregar por separado 5 mL de soluciones buffer de pH 3, 6 y 8. Calentar a baño maría a 80°C, durante 12 horas. Evaluar por medio de cromatografía en capa fina usando un sistema de elución de etanol, comparando con un estándar.

6.2.3 Estabilidad del ácido salicílico en estado sólido

Pesar 500 mg del fármaco y agregar en ampollitas de vidrio transparente limpio y seco. Someter las muestras identificadas y selladas a las siguientes condiciones: Luz Blanca, 50°C y 40°C/75% HR.

Estas muestras se mantendrán en estas condiciones durante 6 semanas, muestrear cada semana, analizar por cromatografía en capa fina comparando un estándar, utilizar como fase de elusión etanol.

6.2.4 Compatibilidad principio activo-excipientes

En la tabla 9 se muestran los excipientes seleccionados para realizar los estudios de estabilidad.

Tabla 9: Propuestas de excipientes.	
Plastificantes	Aceite de castor PPG PEG Glicerina
Agente formador de película, suspensor, para incrementar viscosidad.	HPMC HPC-22 HPC-32
Soporte	Talco PVP
Agente antiaglutínate, diluyente y lubricante	Estearato de magnesio
Surfactante, detergente, emulsificante, lubricante.	Lauril sulfato de sodio

Realizar Mezclas 1:1 de ácido salicílico y del excipiente seleccionado en ampollitas de vidrio. Las mezclas se someterán a las condiciones establecidas de temperatura, luz y humedad, durante 6 semanas; realizar los muestreos cada semana y comparar por medio de cromatografía en capa fina con un estándar.

6.3 Formulación

6.3.1 Formulaciones tentativas

De acuerdo al estudio de preformulación, los resultados de la tabla 10 permiten seleccionar los excipientes que son compatibles física y químicamente con el principio activo, con ellos se pueden elaborar formulaciones tentativas; con el fin de establecer una formulación que cumpla con las características de calidad del producto, en cuanto a apariencia y flexibilidad. El tamaño de los lotes a preparar fue de 150 laminillas.

6.4 Escalamiento

Una vez realizada la formulación, se realiza el escalamiento de un lote de laboratorio de 15 laminillas a un lote de 150 laminillas, con la finalidad de elaborar una orden de producción.

6.5 Análisis de producto terminado

Para evaluar las formulaciones se proponen los siguientes parámetros de calidad.

6.5.1 Aspecto

Procedimiento: Observar las características físicas de la forma cosmecéutica y describir su forma, además observar que no presente partículas extrañas.

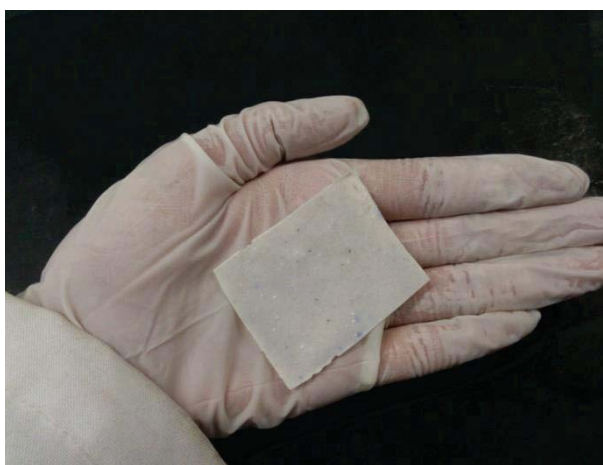


Figura 4. Control de calidad del aspecto

6.5.2 Variación de peso

Procedimiento: Pesar individualmente en balanza analítica 25 laminillas y calcular el peso promedio.

6.5.3 Flexibilidad

Procedimiento: Realizar la prueba a 10 unidades. Tomar la laminilla por ambos extremos con el dedo índice y pulgar con ambas manos doblar la laminilla por la mitad formando un arco pero sin ejercer presión para no fracturar la laminilla si no presenta fractura con este movimiento la laminilla es flexible.

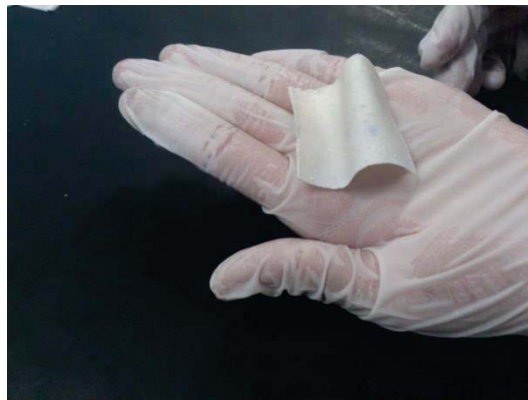


Figura 5. Determinación de flexibilidad

6.5.4 Tiempo de desintegración

Procedimiento: Realizar la prueba a 10 unidades. En un vaso de precipitado de 600 mL adicionar 250 mL de agua destilada, colocar un agitador magnético con una agitación constante acelerada, adicionar una laminilla y tomar el tiempo que tarda en desintegrarse.

6.5.5 Grosor

Procedimiento: Realizar la prueba a 25 unidades. Con un vernier tomar la laminilla cuidadosamente y medir el grosor, evitando fracturarla. Calcular el grosor promedio.

6.5.6 Dimensiones

Procedimiento: realizar la prueba a 25 unidades. Con un vernier tomar la laminilla cuidadosamente y medir el largo y ancho de esta, evitando fracturarla. Calcular el largo y ancho promedio.



Figura 6. Determinación de dimensiones

6.5.7 Peso

Procedimiento: realizar la prueba a 25 unidades. En una balanza analítica colocar la muestra y anotar el peso de esta. Calcular el peso promedio de las laminillas.

6.6 Ciclaje

Acondicionar las laminillas de ácido salicílico en dos diferentes materiales de empaque en este caso en bolsas celopolial y tarros de polietileno de baja densidad, sellar ambos empaques. Exponer los materiales de empaque a un proceso de ciclaje de tres temperaturas. Refrigeración (2 a 8 °C), 20 °C y 40 °C.

7.0 Resultados y análisis

7.1 Caracterización del ácido salicílico

Tabla 10: Resultados de caracterización del ácido salicílico (FEUM 10ª edición)

PRUEBA	LIMITES	RESULTADO
Identificación	En soluciones moderadamente diluidas de ácido salicílico, el cloruro férrico produce un color violeta	Formación de color violeta
Punto de fusión	158-161 °C	158 °C
Perdida por secado	No pierde más de 0.5% de su peso	$\bar{X} = 0.34\%$ CV=0.8035
Valoración	Contiene no menos del 99.5% y no más del 101.0% de ácido salicílico	$\bar{X} = 100.93\%$ CV= 0.568
Solubilidad		
• Acetato de etilo	Acetato de etilo: ligeramente soluble	Acetato de etilo ligeramente soluble
• Acetona	Acetona: ligeramente soluble	Acetona :ligeramente soluble
• Etanol	Etanol: Ligeramente soluble	Etanol ligeramente soluble
• Agua	Agua insoluble	Agua: Insoluble
Sulfatos	No más de 0.04 por ciento.	No más de 0.04 por ciento.
Cloruros	No más de 0.014 por ciento.	No más de 0.014 por ciento.

Las especificaciones reportadas se establecieron con base a Pharmacopoeia Convention, Inc. United States Pharmacopoeia 37/ National Formulary 32. Rockeville, MD: U.S. Pharmacopeial Convention, Inc. 2013. Versión en Español.

Se generó el certificado de análisis y con base al certificado emitido, el fármaco cumple con todas las especificaciones de las pruebas según la U.S.P. 32 (2009).

7.2 Estabilidad del ácido salicílico en solución

Tabla 11: Estabilidad del Ácido Salicílico en Solución

CONDICIÓN	SOLUCIÓN	ESTABLE	NO ESTABLE
Oxidación	H ₂ O ₂	x	
Reducción	Zn ⁺ /HCl	x	
Hidrolisis básica	NaOH 0.1N	x	
Hidrolisis ácida	HCl 0.1N	x	
Perfil de pH	Acetatos pH 3	x	
	Acetatos pH 6	x	
	Fosfatos pH 8		x

Estudio desarrollado por 12 horas, seguido por cromatografía en capa fina, utilizando como sistema de elución etanol.

En la tabla 11 se muestra la estabilidad del ácido salicílico en solución. El ácido salicílico es susceptible a hidrólisis ácida. De acuerdo a los datos de ácido salicílico a diferentes pH's nos indica que este principio activo es estable en un rango de pH de 3 a 6. Cabe mencionar que para eluir las placas cromatográficas se usó como sistema de elución etanol.

7.3 Estabilidad ácido salicílico en sólido

Tabla 12: Estabilidad de ácido salicílico en sólido

CONDICIÓN	ESTABLE	NO ESTABLE
Luz blanca	X	
Temperatura (60 °C)	X	
Humedad relativa (40 °C±2/75 % ±5 H.R.)	X	

Estudio realizado por 6 semanas, evaluado por CCF, utilizando como sistema de elución etanol.

De acuerdo a los datos obtenidos en los estudios de estabilidad en estado sólido, se encontró que el ácido salicílico no se degrada bajo ninguna condición.

7.4 Compatibilidad ácido salicílico-excipientes

En la tabla 13 se muestran los resultados obtenidos de la compatibilidad del ácido salicílico con los excipientes propuestos para la formulación.

Tabla 13: Compatibilidad Acido Salicílico - Excipiente		
EXCIPIENTE	ESTABLE	NO ESTABLE
Polietilenglicol (PEG)	X	
Polivinilpirrolidona (PVP)	X	
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	X	
Hidroxipropilcelulosa (HPC)	X	
Talco	X	
Estearato de magnesio	X	
Óxido de zinc	X	
Glicerina	X	
Laurilsulfato de sodio	X	

Estudio realizado por 6 semanas, evaluado por CCF, utilizando como sistema de elución etanol.

El estudio de compatibilidad del principio activo con los excipientes al colocar mezclas 1:1 a 60 °C durante seis semanas se analizó por medio de cromatografía en capa fina, utilizando un sistema de elusión de etanol, demostrando que todos los excipientes son compatibles tanto química como físicamente.

7.5 Formulaciones tentativas

En la tabla 14, se muestran las 18 formulaciones tentativas que se realizaron, siendo la formulación 18 la seleccionada. En la primera formulación se utilizó Polietilenglicol como plastificante, obteniéndose laminillas de consistencia chiclosa e imposibles de despegar, ya que hacía falta más excipiente que sirviera de sostén, para la formulación 2, se adicionó Hidroxipropilmetil celulosa y Estearato de magnesio, obteniéndose laminillas polvosas y quebradizas, por ello para la formulación 3, se colocó como plastificante una mezcla de Propilenglicol y Glicerina, obteniéndose resultados similares a los de la formulación 1. En la formulación 4 se adicionó Laurilsulfato de sodio y se eliminó la Hidroxipropilmetil celulosa, de la formulación 5 en adelante se conservó el Laurilsulfato de sodio, aumentando su porcentaje a partir de la formulación 10 y conservándose en un porcentaje de 6.6 para las propuestas 17 y 18, en cuanto a los plastificantes, se probaron en diversas proporciones, ya que su adición resultó ser uno de los puntos críticos durante la fabricación. Uno de los problemas constantes, fue la dificultad para desprender las laminillas de los diferentes moldes que se probaron, la adición del Estearato de magnesio, así como la elección de papel enserado como molde, fueron muy importantes para el desprendimiento de las laminillas.

Los resultados obtenidos fueron diversos, de acuerdo a la proporción y naturaleza de los plastificantes adicionados, determinando que el Polietilenglicol en un porcentaje de 1.96 %, da la formulación las mejores características de cohesión y elasticidad. Es importante agregar que otro de los puntos importantes durante la fabricación fue la adición del etanol, ya que debe hacerse lentamente y con agitación constante para evitar la formación de grumos.

Tabla 14: Diferentes propuestas de formulación de las laminillas antisépticas

FORMULACIÓN.									
COMPONENTES	1	2	3	4	5	6	7	8	9
ÁCIDO SALICÍLICO	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%
PVP	27.4%	27.6%	27.6%	27.6%	27.6%	27.6%	27.6%	27.6%	27.6%
HPMP		14.2%	14.2%						
HPC LH-32									
HPC LH-22									
TALCO	55.2%	35.2%	35.2%	30.2%	30.3%	30.3%	30.3%	30.3%	30.3%
ÓXIDO DE ZINC	1.4%	1.45%	1.45%	1.45%					
ESTEARATO DE MAGNESIO		20%	20%	18%	18%	18%	18%	18%	18%
GLICERINA			5%		3.7%	7.4%	11%	1.8%	5.5%
LAURILSULFATO DE SODIO				5%	5%	5%	5%	5%	5%
PEG	14%								
PROPILENGLICOL			5%						
ETANOL	50 mL	50 mL	50 mL	50 mL	50 mL	50 mL	50 mL	50 mL	50 mL

(Continuación) Tabla 14: Diferentes propuestas de formulación de las laminillas antisépticas

FORMULACIÓN.									
COMPONENTES	10	11	12	13	14	15	16	17	18
ÁCIDO SALICÍLICO	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%
PVP	27.4%	27.6%	17.6%	27.6%	27.6%	27.6%	27.6%	27.6%	30%
HPMP									
HPC LH-32	14.2%	14.2%	14.2%	14.2%	14.2%	14.2%	14.2%	4.4%	4.4%
HPC LH-22								8.94%	8.93%
TALCO	30.3%	30.3%	30.3%	30.2%	30.3%	30.3%	30.3%	33.9%	33.4%
ÓXIDO DE ZINC	1.45%	1.45%	1.45%	1.45%	1.45%	1.45%	1.45%	1.62%	1.62%
ESTEARATO DE MAGNESIO	18%	18%	18%	18%	18%	18%	18%	11.18%	11.09%
GLICERINA									
LAURILSULFATO DE SODIO	8%	8%	8%	8%	8%	8%	8%	6.6%	6.6%
PEG		1.6%	4.9%	9.8%				1.96%	1.96%
PROPILENGLICOL					4.7%	1.6%	9.3%		
ETANOL	50 mL	50 mL	50 mL	50 mL	50 mL	50 mL	50 mL	50 mL	50 mL

7.6 Formulación seleccionada para las laminillas antisépticas

Ácido salicílico	2%
PVP	30%
HPC LP-32	4.4%
HPC LP-22	8.93%
Talco	33.4%
Óxido de zinc	1.62%
Estearato de magnesio	11.09%
Lauril sulfato de sodio	6.6%
PEG	1.96%
Etanol	50 mL

En la tabla 15 se muestra la formulación seleccionada con base a las pruebas realizadas, para la selección de los excipientes, ya que son los que presentan las mejores características para las laminillas.

7.7 Pruebas de calidad de laminillas antisépticas

Se implementaron propuestas de pruebas de control de calidad para el cosmeceútico, las cuales se describen a continuación:

Al lote de producción de laminillas de ácido salicílico se le realizaron los análisis, se establecieron las especificaciones y los resultados obtenidos se muestran en la tabla 16:

Tabla 16: Pruebas de calidad de laminillas antisépticas

PRUEBA	RESULTADO	ESPECIFICACION
Apariencia	Buena	Laminilla de forma rectangular, de color crema, porosas, de superficie lisa y no pegajosa al tacto
Tiempo de desintegración	Tiempo de pérdida de la forma cosmética	No más de 10 minutos
Flexibilidad	Flexibles	Flexibles
Grosor	\bar{X} = 0.370 mm CV= 2.54 %	0.360-0.379 mm CV= 3 %
Dimensiones	Ancho: \bar{X} = 49.68 mm CV: 1.008% Largo: \bar{X} = 51.22 CV=1.160%	Ancho: 48-50 mm Largo 50-52 mm CV= 1.5 %
Peso	\bar{X} = 1.0973g CV=4.92%	1.05-1.15g CV= 5 %

*A la mezcla con solvente

7.7 Ciclaje

Para el desarrollo del estudio de ciclaje se establecieron condiciones, las cuales fueron, 7 días, 24 por 24 horas y las temperaturas seleccionadas refrigeración, temperatura ambiente y 40° C las cuales se muestran en la tabla 17, se realizaron las pruebas de control de calidad por cada material de acondicionamiento que fueron, sobres de celopolial y frascos de polietileno de baja densidad (LDPE) los resultados del estudio se muestran en las tablas 18.

Tabla 17: Condiciones establecidas para estudios de ciclaje del producto en dos materiales de empaque							
Material de empaque	Días y condiciones a las que se expone el material de empaque.						
	1	2	3	4	5	6	7
<i>Sobres de celopolial</i>	Refrigeración	20 °C	40°C	Refrigeración	20 °C	40°C	40°C
<i>Envases de LDPE</i>	Refrigeración	20°C	40°C	Refrigeración	20 °C	40°C	40°C

Tabla 18: Resultados de estudio de ciclaje.

PRUEBA	ESPECIFICACIÓN	INICIAL	Material de empaque	
			Sobre de Celopolial	Frasco de LDPE
Apariencia	Laminilla de forma Rectangular, de color crema, porosas, un poco translucidas, al tacto tienen una superficie lisa y no son pegajosas.	Laminilla de forma Rectangular, de color crema, porosas, un poco translucidas, al tacto tienen una superficie lisa y no son pegajosas.	Laminilla de forma Rectangular, de color crema, porosas, un poco translucidas, al tacto tienen una superficie lisa y no son pegajosas.	Laminilla de forma Rectangular, de color crema, porosas, un poco translucidas, al tacto tienen una superficie lisa y no son pegajosas.
Tiempo de desintegración	Sin especificación	X= 4 min 35 seg	X= 4 min 15 seg CV=1.22 %	X= 4 min 48 seg CV=1.49 %
Flexibilidad	flexible	Flexible	Flexible	Flexible
Grosor	Sin especificación	X= 0.37 mm CV= 0.54 %	X= 0.36 mm CV=0.87 %	X= 0.37 CV= 0.61 %
Dimensión	48±2σ de ancho 50±2σ de largo	Ancho 49.68mm CV: 1.008% Largo mm X= 51.22 CV: 0.95%	Ancho X= 50.002 mm CV: 1.23% Largo X= 51.34 mm CV: 0.89%	Ancho X= 49.93 mm CV: 1.025% Largo X= 51.54 mm CV: 1.09%
Peso	Sin especificar	X=1.0973 CV=4.92%	X=1.1543 CV=4.12%	X=1.2723 CV=3.54%

Análisis de resultados de la tabla 18: Comparando los resultados del control de calidad de la forma cosmecéutica y el control de calidad, después del ciclaje se puede observar que no hay gran variación en los resultados de ambos materiales de envase por lo tanto, se puede utilizar cualquiera de los dos envases primarios. La bolsa de celopolial tiene la ventaja de proteger de la luz a la forma cosmecéutica.

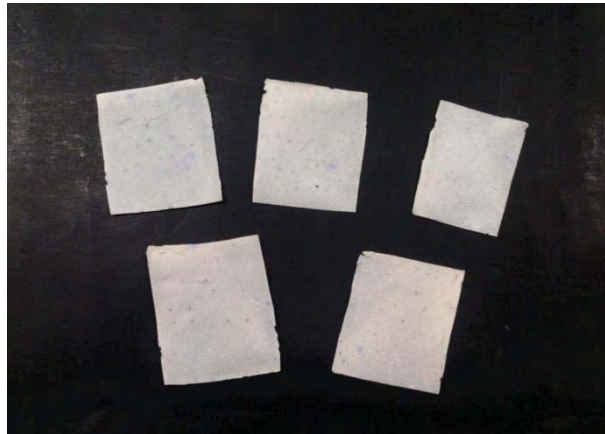


Figura 7. *Laminillas antisépticas*

8.0 Conclusiones

Se realizaron estudios de compatibilidad del ácido salicílico con los excipientes, para así determinar cuáles eran los más adecuados para el desarrollo de las laminillas de ácido salicílico.

Con los estudios de preformulación se desarrolló una fórmula de laminillas antisépticas con una concentración del 2% de ácido salicílico, 1.62% de óxido de zinc, 30% de Polivinilpirrolidona, 4.4 % de Hidroxipropilcelulosa LH 32, 8.93% Hidroxipropilcelulosa LH 22, 33.4% de talco, 11.09% de estearato de magnesio, 6.6% de lauril sulfato de sodio, 1.96% de PEG y 50 mL de etanol.

Además se establecieron los análisis y especificaciones para la formulación como son apariencia, viscosidad, flexibilidad, grosor, dimensiones y peso.

Se desarrolló un estudio de ciclaje para evaluar dos materiales de empaque, los cuales fueron bolsas de celopolial y frascos de LDPE y se llegó a la conclusión de que se puede utilizar cualquiera de los dos materiales de empaque ya que no afectan las características del producto.

Se elaboró una orden de producción para laminillas en base a los resultados obtenidos. El resultado es un producto cosmecéutica que cumple con las características de calidad propuestas.

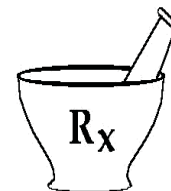
9.0 Sugerencias

- ❖ Realizar un estudio de estabilidad de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana **NOM-073-SSA1-2005**, Estabilidad de fármacos y medicamentos.
- ❖ Desarrollar y validar un método para el análisis de las laminillas de ácido salicílico.
- ❖ Realizar la prueba de irritabilidad en piel de acuerdo al MGA 0515 de la FEUM décima edición.

10.0 Anexos



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA
CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
MÓDULO:



ÁREA: PRODUCCIÓN		CÓDIGO:
ORDEN MAESTRA PARA LA PRODUCCIÓN DE LAMINILLAS ANTISÉPTICAS	EN VIGOR: SUSTITUYE A: PRÓXIMA REVISIÓN:	PÁG.: 1/1
ELABORADO POR: JOSÉ CARLOS MARTÍNEZ VALDIVIA EDGAR ARTURO TIRADO ZARAZUA M. en F. LETICIA HUERTA FLORES M. en F. IDALIA LETICIA FLORES GÓMEZ FECHA:	REVISADO POR: M. en F. MA. MARTHA UGALDE HERNÁNDEZ M. en C. JOSÉ LUIS TREJO MIRANDA	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA FECHA:

Producto: **Ácido Salicílico y Óxido de Zinc**

Forma Farmacéutica: **Laminillas**

Concentración: **2%/laminilla**

Lote:

Uso: **Docencia**

Caducidad:

FÓRMULA UNITARIA

Cada laminilla contiene:

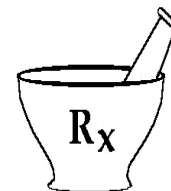
Materias primas	Cantidad	Porcentaje en fórmula (%)
Talco	16.7 g	34.40
PVP	15 g	30.00
Estearato de Magnesio	5.545 g	11.09
HPC-LH 22	4.465 g	8.93
Laurilsulfato de Sodio	3.3 g	6.60
HPC-LH 32	2.2 g	4.40
Ácido Salicílico	1 g	2.00
Polietilenglicol E-600	0.98 g	1.96
Óxido de Zinc	0.81 g	1.62
Etanol	50 mL	
Total	50 g	100

Grado técnico de las materias primas: **Farmacéutico**

El tamaño del lote para uso docencia es de ____ laminillas (50g de polvo seco)



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA
CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
MÓDULO:



ÁREA: PRODUCCIÓN		CÓDIGO:
ORDEN MAESTRA PARA LA PRODUCCIÓN DE LAMINILLAS ANTISÉPTICAS	EN VIGOR: SUSTITUYE A: PRÓXIMA REVISIÓN:	PÁG.: 1/3
ELABORADO POR: JOSÉ CARLOS MARTÍNEZ VALDIVIA EDGAR ARTURO TIRADO ZARAZUA M. en F. LETICIA HUERTA FLORES M. en F. IDALIA LETICIA FLORES GÓMEZ FECHA:	REVISADO POR: M. en F. MA. MARTHA UGALDE HERNÁNDEZ M. en C. JOSÉ LUIS TREJO MIRANDA	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA FECHA:

PROCEDIMIENTO DE PRODUCCIÓN

EQUIPO E INSTRUMENTOS

- Balanza analítica Ohaus

MATERIAL

- Malla manual de acero inoxidable del número 80
- Charola de acero inoxidable
- Bolsas de polietileno de 8x12 cm y 15x20 cm
- Vaso de precipitados de 250 mL
- Espátula
- Probeta de 50 mL
- Probeta de 10 mL
- Jeringa de 5 mL
- Agitadores de vidrio
- Papel encerado

PRECAUCIONES DE OPERACIÓN

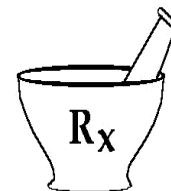
- Una vez agregado el solvente y mezclado perfectamente, verter la mezcla inmediatamente a los moldes de papel encerado.
- Tener especial cuidado en la adición del Polietilenglicol, agréguese a la mezcla de manera lenta y sin dejar de agitar.
- Proteger al producto de la humedad.

CONTROLES DE PROCESO

- Aspecto
- Variación de peso



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA
CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
MÓDULO:**

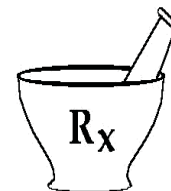


ÁREA: PRODUCCIÓN		CÓDIGO:
ORDEN MAESTRA PARA LA PRODUCCIÓN DE LAMINILLAS ANTISÉPTICAS	EN VIGOR: SUSTITUYE A: PRÓXIMA REVISIÓN:	PÁG.: 2/3
ELABORADO POR: JOSÉ CARLOS MARTÍNEZ VALDIVIA EDGAR ARTURO TIRADO ZARAZUA M. en F. LETICIA HUERTA FLORES M. en F. IDALIA LETICIA FLORES GÓMEZ FECHA:	REVISADO POR: M. en F. MA. MARTHA UGALDE HERNÁNDEZ M. en C. JOSÉ LUIS TREJO MIRANDA	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA FECHA:

PROCEDIMIENTO (INSTRUCCIONES)	REALIZÓ	SUPERVISÓ	FECHA / HORA
<p>1. LIBERACION DE ÁREA</p> <p>Para el uso de cada equipo o área se requiere su liberación.</p> <p>1.1 Lavar con agua y jabón el equipo y/o área de trabajo.</p> <p>1.2 Enjuagar con agua purificada.</p> <p>1.3 Sanitizar con solución de etanol al 70% v/v o con alcohol isopropílico al 60% v/v.</p> <p>1.4 Colocar la etiqueta de Área Limpia.</p> <p>1.5 Solicitar al asesor la inspección del área para su liberación.</p> <p>2. PROCESO DE PRODUCCIÓN</p> <p>2.1. Surtir ____ g de ácido salicílico, ____ g de óxido de zinc, ____ g de estearato de magnesio, ____ g de hidroxipropilcelulosa-LH 22, ____ g de hidroxipropilcelulosa-LH 32, ____ g de polivinilpirrolidona, ____ g de talco, ____ g de Polietilenglicol E-400, ____ g de laurilsulfato de sodio.</p> <p>2.2. Tamizar todos los polvos a través de malla número 80.</p> <p>2.3. Agregar al vaso de precipitados todos los polvos y mezclar con los agitadores de vidrio perfectamente.</p> <p>2.4. Adicionar lentamente el etanol a la mezcla de polvos sin dejar de agitar, hasta formar una pasta de consistencia fluida.</p> <p>2.5. Inmediatamente después agregar el Polietilenglicol a la mezcla poco a poco y sin dejar de agitar, ya que este paso constituye el punto crítico del proceso.</p> <p>2.6. Evaporar el solvente al aire libre o con ayuda de calor a 40 °C durante 2 horas.</p> <p>2.7. Desmoldar las laminillas después de 24 horas.</p>			



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA
CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
MÓDULO:**



ÁREA: PRODUCCIÓN		CÓDIGO:
ORDEN MAESTRA PARA LA PRODUCCIÓN DE LAMINILLAS ANTISÉPTICAS	EN VIGOR: SUSTITUYE A: PRÓXIMA REVISIÓN:	PÁG.: 3/3
ELABORADO POR: JOSÉ CARLOS MARTÍNEZ VALDIVIA EDGAR ARTURO TIRADO ZARAZUA M. en F. LETICIA HUERTA FLORES M. en F. IDALIA LETICIA FLORES GÓMEZ FECHA:	REVISADO POR: M. en F. MA. MARTHA UGALDE HERNÁNDEZ M. en C. JOSÉ LUIS TREJO MIRANDA	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA FECHA:

PROCEDIMIENTO (INSTRUCCIONES)	REALIZÓ	SUPERVISÓ	FECHA / HORA
<p>2.8 Tomar una muestra para realizar los controles de proceso cada _____ minutos: ❖ Variación de peso 1.05g – 1.15g Documentar los resultados en el apartado de control de proceso. Realizar la carta control para el parámetro de variación de peso.</p> <p>2.9 Recibir el producto a granel en un tarro de polietileno de alta densidad identificado con la etiqueta de “Producto a granel” y con la etiqueta de “Uso no autorizado”.</p> <p>2.10 Tomar una muestra representativa del lote y proceder a realizar los análisis para el producto a granel.</p> <p>2.11 Mediante el resultado obtenido proceder a aceptar o rechazar el lote.</p> <p>2.12 Si el resultado es “aprobado” acondicionar.</p> <p align="center">CONTROL DE PROCESOS</p> <p>❖ VARIACIÓN DE PESO</p> <p>ESPECIFICACIÓN: DE 1.05-1.15 g</p> <p>Valor mínimo: _____ g Valor máximo: _____ g</p>			

11.0 Referencias bibliográficas.

Allen, L.; Ansel, C. and Popovich, G., (2005). Ansel's Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery Systems. 8^a Ed. U.S.A., Lippincott Williams and Wilkins.

American society of health-system pharmacist, Inc. (2010). "Salicylic Acid Topical". Medlineplus. [En línea]. Wisconsin.

Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a607072.htm>
[Accesado el día 28 de mayo de 2013].

Aulton, M., (2004). Farmacia, la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2^a ed. España, Elsevier.

Bashir, S., (2005). "Cutaneous bioassay of salicylic acid as a keratolytic". International Journal of Pharmaceutics. 292, (1-2):187-194.

Béani, A. (2002). "L'acide salicylique comme agent coricide". Dermatol Venereol. 129, (6-7): 933-935.

Budavari, S., et. al. (2001). The Merck Index an Encyclopedia of Chemicals Drugs and Biologicals. 13^o Ed. N.J., U.S.A., Merck & Co.

Deodatt, A. (2002). Preformulation Testing Pharmaceutical Dosage Forms. New York, Liberman and Lackman.

Domonkos, A. y A. Odom. (2005). Tratado de Dermatología. 3^a ed. Argentina, Salvat Ed. ISBN.

Food Drugs Administration. (2013). Guidance for the industry QA1 (R2). Stability Testing of New Drug Substances and Products. U.S.A.

Food Drugs Administration. (1998). Guidance for the industry: Stability Testing of Drug Substances and Drug Products. U.S.A.

Food Drugs Administration. (1996). ICH Q1B Guideline Photostability Testing of New Drug Substances and Products. November.

Genomma Lab Internacional. (2013). "Productos antiacné". Asepxia [En línea]. Disponible en: <http://www.asepxia.com> [Accesado el día 5 de mayo de 2013].

Gibson, M. (2007). Pharmaceutical preformulation and formulation: A practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form. U.S.A., Healthcare.

Grim, W. and K. Krummen. (1993). Stability Testing in the EC. Japan and USA.

Herrera, M. (2011). "Preformulación de medicamentos" [En línea]. Disponible: <http://161.116.168.77:8080/prova/farmacia/tecnologiafarmaceutica/fitxers/temes/T.04-proformulacio%20de%20medicaments.pdf>. [Accesado el día 3 de mayo de 2013].

Heda, G. and L. Roberts. (2008). "The role of tissue-type plasminogen activator in salicylic acid-induced sloughing of human corn tissue". Journal of the american podiatric medical association. Vol. 98, N°5.

James, I. (1993). Pharmaceutical preformulation the physicochemical properties of drug substance. 2ª edición. England, Ellis Horwood.

LeaderFarma. (2013). "OXY, Solución Antiacné productos". OXY. [En línea]. Disponible en: <http://oxy.com.mx> [Accesado el día 5 de mayo de 2013].

Lebwohl, M. (1999). "The role of salicylic acid in the treatment of Psoriasis". International Journal of Dermatology. 38, (1): 16-24.

Llera, V. (2009). Estudios de compatibilidad fármaco-excipientes. Trabajo de titulación (Química Farmacéutica Biológica). México, Facultad de química.

Martínez, S. (2004). Elaboración de una guía para el desarrollo de un medicamento. Mexico D.F. [en español: tesina].

Mazereeuw, J. and Bonafé J. (2002). "La xerose". Annal Dermatol Venereol. 129:137-142.

Michael, E. (2004). Farmacia la ciencia del diseño. 2ª edición. Madrid, Elsevier.

Moor, J. (1990). Cosmetología de Harry. 2ª edición. Madrid, Díaz de Santos.

Mrozinski, J., Seth, J., and Thorson J. (2003). Inventors; Gel-coated oil absorbing skin wipes. U.S. Patent 0091617 A1.

National Institutes of Health. (2010). "Guía del tratamiento del acné". Instituto Nacional de Artritis y Enfermedades Musculoesqueleticas y de la piel. [En línea]. U.S.A. Disponible: http://www.niams.nih.gov/portal_en_espanol/Informacion_de_Salud/Acne/ [Accesado el día 3 de junio de 2013].

Qiu, Y., Chen Y., et al. (2009). Developing solid oral dosage forms: pharmaceutical theory and practice. U.S.A. Elsevier.

Reckitt Benckiser. (2012). "Clearasil productos". Clearasil. [En línea]. Disponible en: <http://www.clearasil.es/> [Accesado el día 20 de agosto de 2013].

Rubin, M. y S. Dover. (2007). Dermatología Estética. Madrid, España, Elsevier.

Secretaria de Salud. (2011). Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. FEUM; Décima Edición; México.

Secretaria de Salud. (2006). Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005. Estabilidad de fármacos y medicamentos. México.

Swabrick, J. (2004). Current Concepts in the Pharmaceutical Sciences Dosage Form Design and Bioavailability. Philadelphia, Lea and febiger.

Tonnensen, H. (2004). Photostability of Drugs and Drug Formulation. 2a Edition. U.S.A., C.R.C Prees.

Remington, P. (2006). The Science and Practice of Pharmacy. 21° Ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

Unilever. (2012). "Noxzema, original clean". Noxzema. [En línea]. Disponible en: <http://www.noxzema.com/> [Accesado el día 20 de agosto de 2013].

Valdovines, M. (2010). Guía básica para preformulación farmacéutica. Trabajo de titulación (Química Farmacéutico Biológica). México, Facultad de química.

Vollhardt, K. Peter C.; Schore, Neil E. (2005). Química orgánica. Estructura y función. Barcelona.