



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA

**ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN Y  
FORMULACIÓN DE UNA CREMA DE ÁCIDO  
LÁCTICO PARA EL TRATAMIENTO  
ALTERNATIVO DEL ACNÉ VULGARIS**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTAN:

CRUZ BALBUENA ELIA  
ZÁRRAGA XOCOYOTL ALEJANDRO

DIRECTORA DE TESIS:  
DRA. A. LOURDES CASTILLO GRANADA

ASESORA DE TESIS:  
Q.F.B. TERESA BENÍTEZ ESCAMILLA



MÉXICO D.F. ABRIL 2015



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.

---

**El presente trabajo se desarrolló en el Laboratorio L-315 y  
en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza**

---

---

## **Agradecimientos (Elia Cruz Balbuena)**

Principalmente quiero agradecer a Dios, por las bendiciones con las que me ha colmado. Gracias por permitirme seguir sobre esta tierra y demostrar de lo que soy capaz.

A mi padre, por enseñarme sobre el trabajo duro, la constancia, y la responsabilidad. A mi madre, por estar ahí siempre para mí, por alentarme y escucharme. Este logro es también de suyo, porque ¿que sería yo sin ustedes?. Los amo y espero poder retribuirles todo lo que me han dado.

A mi hermana, por creer siempre en mí, por tu apoyo y consejos. No me alcanzara la vida para agradecer toda la influencia que has tenido en mi camino, agradezco a Dios haberme dado al mejor de todos sus ángeles para cuidarme, guiarme y aconsejarme. GRACIAS Miriam.

A mi hermano Armando, que siempre ha estado cuando lo he necesitado, apoyándome sin pedir nunca nada a cambio y sin importarte la opinión de los demás; esos gestos, son inolvidables y se agradecen toda la vida. De ti he aprendido la grandeza de corazón y la nobleza inagotable, gracias por darme una lección de vida y humildad.

A Ma. Del Consuelo, por ser como una madre, hermana, amiga y una cómplice para mí, por escucharme y brindarme apoyo y aliento. Porque el destino nos hizo cuñadas y la vida nos hizo hermanas.

A mis sobrinas, mis princesas; Salma y Denisse, por alegrar mis días, las adoro mis niñas. Espero que este pequeño logro las inspire a luchar por sus sueños, recuerden que tienen un precio y se tiene que luchar por ellos.

A ti, mi Ale, gracias por todo lo que me has enseñado, por tu apoyo incondicional. Gracias por desnudar tu alma conmigo y permitirme descubrir al maravilloso ser humano. Gracias por todos estos años de maravillosas anécdotas y recuerdos. No elegiría a nadie más para compartir mi vida y mi corazón, TE AMO!!.

A mis amigos Karla, Daniel, Marisol, Diana Carolina, Rodrigo, Etzael, Alma, Anita, Juan Carlos, José Antonio, Liz, por que llegaron, vieron y se quedaron en mi corazón, porque alegraron mi paso por la FES.

---

---

A mi directora de tesis, Dra. Lourdes Castillo Granada, por su incansable apoyo y consejos para ver terminado este trabajo, le estaré siempre agradecida por apoyarme no solo en términos profesionales, sino también personales.

A los profesores Teresa Benítez, Liliana López Gonzáles, Idalia Flores, Leticia Huerta, Marisol Gandarillas, Ricardo Domínguez, J. A. Zamorano, Mauro Arrieta, Magín, Gabriel, Maricela Arteaga, Pavón, Isabel Garduño, Lourdes Cervantes, J. Oscar Moreno, J.M, Rocío Breceda por sus consejos, por compartir su conocimiento, no solo de la carrera si no de vida, por su contante apoyo y excelentes enseñanzas, gracias profesores.

Una mención especial a la Lic. Elsa Fernández, porque, sin usted saberlo, sus consejos me ayudaron a tomar una decisión importante en una etapa difícil en mi vida, ahora sé que fue la correcta y siempre le estaré agradecida, pues uno nunca sabe la influencia que podemos tener en la vida de los que nos rodean.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, en especial a la FES Zaragoza por abrirme sus puertas y darme una oportunidad, por ser mi segunda casa, por los recuerdos, anécdotas, aventuras y personas que conocí en tus salones, jardines, los llevare siempre en mi corazón y mi memoria.



*“Ninguno de nosotros se alzó por la sola fuerza de sus puños.  
Triunfamos porque alguien se inclinó hacia nosotros para ayudarnos”.*  
*Alejandro Jodorowsky*

---

---

## **Agradecimientos (Alejandro Zárraga Xocoyotl)**

Gracias a mis padres y hermanos que me ayudaron en todos los momentos importantes en mi vida. Por ustedes soy la persona y el hombre que ahora se prepara a cerrar un ciclo. Ustedes me brindaron las bases de mi educación y no hay mejor herencia que su cariño incondicional. ¡Los amo!

Gracias a ti amor, por ser mi inspiración y compañera en esta vida, que juntos seguimos escribiendo día con día. Gracias por seguir a mi lado y apoyarme en la carrera desde el principio hasta el final. Por ti, levantaba la cara para vencer los retos que se presentaban a diario, me enseñaste la fuerza del carácter y a observar la vida de una forma muy distinta. Siempre contarás con migo chinita ¡te amo Elia!

A Daniel, Karla y Toño por brindarme su amistad, apoyo y alegría en esta etapa tan importante de mi vida, nunca los olvidare y siempre estarán en mi corazón.

Agradezco a mi profesora Dra. Lourdes Castillo Granada y Teresa Benítez por brindarme su apoyo y tiempo en la realización de la tesis; por compartir sus conocimientos y profesionalismo que contribuyeron en mi desarrollo profesional.

Al profesor Ricardo Domínguez por compartir sus experiencias, conocimientos y amistad que me brindo en gran parte de la carrera.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a mi FES- Zaragoza, por abrirme las puertas de esta institución, por brindarme la oportunidad de pertenecer a esta importante casa de estudios, y sobre todo por proporcionarme las herramientas necesarias y los conocimientos para afrontar mi vida profesional. “Por mi raza hablara el espíritu”

---

---

## CONTENIDO

|   |                  |
|---|------------------|
| <b><i>Introducción</i></b>  | <b><i>1</i></b>  |
| <b><i>I. Marco teórico</i></b>                                    | <b><i>3</i></b>  |
| 1.1 Piel  | 3                |
| 1.2 Composición química de la piel                                | 3                |
| 1.3 Constitución anatómica  | 3                |
| 1.4 Anexos de la piel   | 5                |
| 1.5 Tipos de piel   | 7                |
| 1.6 Farmacología dermatológica                                    | 7                |
| 1.7 Transporte a través de la piel                                | 7                |
| 1.8 Vías de penetración   | 7                |
| 1.9 Factores en la penetración en la piel                         | 9                |
| 1.9.1 Factores biológicos en la penetración percutánea            | 9                |
| 1.9.2 Factores fisicoquímicos en la penetración percutánea        | 11               |
| <b><i>2 Acné</i></b>  | <b><i>14</i></b> |
| 2.1 Morfología de las lesiones                                    | 14               |
| 2.2 Etiopatogenia   | 15               |
| 2.3 Factores biológicos que intervienen en el desarrollo del acné | 16               |
| 2.4 Tipos de acné   | 18               |
| 2.5 Diagnóstico   | 19               |
| 2.6 Tratamiento   | 19               |
| <b><i>3 Alfa-hidroxiácidos</i></b>                                | <b><i>20</i></b> |
| 3.1 Propiedades fisicoquímicas de los AHA                         | 21               |
| 3.2 Relaciones bioquímicas de los AHA                             | 21               |
| 3.3 Mecanismos de acción biológicos y bioquímicos de los AHA      | 21               |
| 3.4 Exfoliación de la piel  | 23               |
| 3.5 Tratamiento del acné con AHA                                  | 24               |
| 3.6 Ácido láctico   | 24               |

---

---

|             |  |           |
|-------------|--|-----------|
| <b>4</b>    | <b><i>Emulsiones (cremas)</i></b>          | <b>26</b> |
| 4.1         | Tipos de emulsiones (cremas)               | 26        |
| 4.2         | Preparación de cremas                      | 28        |
| 4.3         | Balance hidrofílico-lipofílico (HLB)       | 29        |
| 4.3.1       | Formulaciones según el método HLB          | 31        |
| 4.4         | Excipientes para cremas                    | 33        |
| 4.5         | Proceso de fabricación de las cremas       | 37        |
| 4.5.1       | Preparación de cremas                      | 38        |
| 4.5.2       | Equipos utilizados en la fabricación       | 39        |
| 4.6         | Estabilidad de las cremas                  | 41        |
| 4.7         | Controles de calidad para las cremas       | 44        |
| <b>5</b>    | <b><i>Preformulación y formulación</i></b> | <b>45</b> |
| 5.1         | Revisión bibliográfica                     | 46        |
| 5.2         | Preformulación                             | 46        |
| 5.3         | Formulación                                | 49        |
| 5.4         | Acondicionamiento final de medicamentos    | 51        |
| 5.5         | Estudios de ciclaje                        | 51        |
| <b>II.</b>  | <b><i>Planteamiento del problema</i></b>   | <b>53</b> |
| <b>III.</b> | <b><i>Objetivo general</i></b>             | <b>55</b> |
| <b>IV.</b>  | <b><i>Hipótesis</i></b>                    | <b>56</b> |
| <b>V.</b>   | <b><i>Diseño experimental</i></b>          | <b>57</b> |
| 1           | Materiales                                 | 57        |
| 1.1         | Equipo                                     | 57        |
| 1.2         | Reactivos (grado reactivo)                 | 58        |
| 1.3         | Materias primas (grado farmacéutico)       | 58        |
| 1.4         | Instrumentos                               | 59        |
| 2           | Diagrama de flujo                          | 60        |
| 3           | Metodología                                | 61        |
| 3.1         | Revisión bibliográfica                     | 61        |

---



---

|                                      |  |            |
|--------------------------------------|--|------------|
| 3.2                                  | Condiciones de trabajo                   | 61         |
| 3.3                                  | Preformulación                           | 61         |
| 3.4                                  | Formulación                              | 70         |
| 3.5                                  | Pruebas de control de calidad a la crema | 70         |
| 3.6                                  | Escalamiento                             | 74         |
| 3.7                                  | Acondicionamiento                        | 75         |
| 3.8                                  | Ciclaje                                  | 76         |
| <b>VI. Resultados</b>                |  | <b>78</b>  |
| 1                                    | Caracterización del ácido láctico        | 78         |
| 2                                    | Preformulación                           | 80         |
| 2.1                                  | Estabilidad intrínseca                   | 80         |
| 2.2                                  | Compatibilidad ácido láctico-excipientes | 82         |
| 3                                    | Formulación                              | 84         |
| 4                                    | Escalamiento                             | 88         |
| 5                                    | Ciclaje/control de calidad               | 90         |
| <b>VII. Análisis de resultados</b>   |  | <b>91</b>  |
| <b>VIII. Conclusiones</b>            |  | <b>98</b>  |
| <b>IX. Sugerencias</b>               |  | <b>99</b>  |
| <b>X. Referencias bibliográficas</b> |  | <b>100</b> |
| <b>XI. Anexos</b>                    |  | <b>106</b> |

---

---

## ÍNDICE DE CUADROS

|  |    |
|--|----|
| Cuadro 1. Clasificación global de la FDA para el acné y la clasificación simplificada            | 18 |
| Cuadro 2. Valores requeridos de HLB para varios aceites y ceras                                  | 32 |
| Cuadro 3. Equipo para fabricación de cremas  | 40 |
| Cuadro 4. Pruebas de acuerdo a NOM-R-050/2 1981  | 44 |
| Cuadro 5. Caracterización de un fármaco en la preformulación                                     | 47 |
| Cuadro 6. Condiciones de estrés que se utilizan para valorar la estabilidad en la preformulación | 48 |
| Cuadro 7. Condiciones para monitorear por medio de CCF al ácido láctico                          | 66 |
| Cuadro 8. Condiciones para determinar la estabilidad del ácido láctico                           | 66 |
| Cuadro 9. Condiciones de estabilidad en solución para el ácido láctico                           | 67 |
| Cuadro 10. Condiciones para pH de máxima estabilidad   | 67 |
| Cuadro 11. Condiciones para determinar la compatibilidad del ácido láctico-excipientes           | 68 |
| Cuadro 12. Excipientes sometidos a compatibilidad  | 69 |
| Cuadro 13. Clasificación del producto de acuerdo al diámetro de dispersión                       | 73 |
| Cuadro 14. Claves de identificación para las muestras  | 75 |
| Cuadro 15. Condiciones de ciclaje  | 76 |
| Cuadro 16. Caracterización ácido láctico   | 78 |
| Cuadro 17. Estabilidad del ácido láctico puro  | 80 |
| Cuadro 18. Estabilidad del ácido láctico solución  | 80 |
| Cuadro 19. pH de máxima estabilidad del ácido láctico  | 81 |
| Cuadro 20. Compatibilidad del ácido láctico-excipientes 40° C/75% HR                             | 82 |
| Cuadro 21. Compatibilidad del ácido láctico- excipientes 60° C                                   | 83 |
| Cuadro 22. Formulaciones propuestas  | 84 |
| Cuadro 23. Propiedades organolépticas de las formulaciones propuestas                            | 85 |
| Cuadro 24. Formulación 7 para escalamiento   | 86 |
| Cuadro 25. Pruebas realizadas a la formulación 7   | 87 |
| Cuadro 26. Cantidades para fabricar los diferentes tamaños de lotes                              | 88 |
| Cuadro 27. Pruebas realizadas a los lotes piloto y producción                                    | 89 |
| Cuadro 28. Pruebas realizadas en el ciclaje  | 90 |

---

---

## ÍNDICE DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| Figura 1. Capas y estructuras de la piel _____                              | 6  |
| Figura 2. Esquema de la fisiopatología del acné _____                       | 15 |
| Figura 3. Estructura de los AHAs más comunes _____                          | 20 |
| Figura 4. Tipos de emulsiones _____   | 28 |
| Figura 5. Escala HLB para la clasificación de la función surfactante _____  | 30 |
| Figura 6. Proceso de fabricación de una crema _____                         | 38 |
| Figura 7. Representación de las inestabilidades posibles en una crema _____ | 42 |
| Figura 8. Etapas en la preformulación _____                                 | 46 |
| Figura 9. Metodología _____   | 60 |

---

---

## GLOSARIO DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

|                |  |
|----------------|--|
| <b>AHA:</b>    | Alfahidroxiácidos  |
| <b>PHA:</b>    | Polihidroxiácidos  |
| <b>GAG:</b>    | Glicosaminoglicanos  |
| <b>FDA:</b>    | Food and Drug Administration                                     |
| <b>CDB:</b>    | Calorimetría Diferencial de Barrido                              |
| <b>FEUM:</b>   | Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos                       |
| <b>HR:</b>     | Humedad relativa   |
| <b>IR:</b>     | Infrarrojo   |
| <b>N:</b>      | Normalidad   |
| <b>M:</b>      | Molaridad  |
| <b>nm:</b>     | Nanómetro  |
| <b>OMS:</b>    | Organización Mundial de la Salud                                 |
| <b>p.a:</b>    | Principio activo   |
| <b>µm:</b>     | Micrómetros  |
| <b>UFC:</b>    | Unidades formadoras de colonias                                  |
| <b>c.b.p.:</b> | Cuanto baste para  |
| <b>cPs:</b>    | Centipoise   |
| <b>CV:</b>     | Coefficiente de variación  |
| <b>PVC:</b>    | Policloruro de vinilo  |
| <b>rpm:</b>    | Revoluciones por minuto  |
| <b>MGA:</b>    | Método General de Análisis                                       |
| <b>MHz:</b>    | Megahertz  |
| <b>NOM:</b>    | Norma Oficial Mexicana   |
| <b>PNO:</b>    | Procedimiento Normalizado de Operación                           |
| <b>ppm:</b>    | Partes por millón  |
| <b>HLB:</b>    | Hydrophilic –lipophilic balance (balance hidrofílico-lipofílico) |

---

---

## **Introducción**

El acné es una condición inflamatoria crónica de la unidad pilo sebácea la cual afecta principalmente la cara y el tronco superior, se presenta en promedio entre los 11 y 12 años, siendo más precoz en el sexo femenino con una frecuencia del 61% a los 12 años y hasta el 83% a los 16 años, en el sexo masculino la frecuencia es de un 40% a los 12 años y hasta un 95% a los 16 años.

Los AHA son ácidos carboxílicos que tienen un grupo hidroxilo en posición alfa al grupo carboxilo, se encuentran en forma natural en diversos alimentos: el ácido glicólico en caña de azúcar, el ácido láctico en la leche agria, el ácido málico en manzanas, el ácido cítrico en frutas cítricas y el ácido tartárico en las uvas. La incorporación de los AHA, en formulaciones dermatológicas y cosméticas han experimentado un aumento debido a que existe un mayor conocimiento de sus propiedades queratolíticas, humectantes, anti acné y anti envejecimiento.

La preformulación puede describirse como una fase del proceso de investigación y desarrollo en la que el farmacéutico responsable caracteriza las propiedades físicas, químicas y mecánicas de un fármaco o principio activo. La evaluación de preformulación se convirtió en una parte importante del proceso de desarrollo farmacéutico.

En el presente trabajo, se realizaron los estudios de preformulación a un lote de ácido láctico del proveedor “Droguería Cosmopolita”, los cuales consisten en: caracterización, estabilidad y compatibilidad; determinando las propiedades fisicoquímicas, condiciones de trabajo y excipientes adecuados que favorezcan al desarrollo de la forma farmacéutica. Con los datos obtenidos en ésta etapa, se procedió con la formulación, para lo cual, se propusieron 7 formulaciones, eligiendo aquella que cumpliera con las propiedades organolépticas deseadas y así llevar a cabo el escalamiento de dicha formulación y su correspondiente acondicionamiento el cual se llevó a cabo en tarros

---

pomaderos de PVC opacos y transparentes con tapa de rosca, con el fin de someterlos a ciclaje; y así verificar que la formulación cumple con los criterios de calidad física química y microbiológica, para ser utilizada en el tratamiento alternativo del acné vulgaris.

---

## ***I. Marco teórico***

### ***1.1 Piel***

La piel funciona como un órgano de defensa primaria contra el medio ambiente, de órgano sensorial, excretor y regulador crítico de la temperatura corporal. Sus propiedades permiten la protección contra la radiación ultravioleta (UV), oxidantes, microorganismos y agentes tóxicos. La función de barrera de la piel se refiere al control de la pérdida transepidérmica de agua y de electrolitos. Esta función reside en la capa superficial de la piel, el estrato córneo, que constituye la verdadera interface con el ambiente<sup>1</sup>.

### ***1.2 Composición química de la piel***

La piel está constituida por cuatro componentes químicos:

- Agua. Constituye el 70-80 % de la piel, entre el 10-15 % se localiza en la capa córnea. Se encuentra de manera intercelular en el estrato córneo e intracelular fijada en colágeno y elastina moléculas en la dermis. Para que la capa córnea permanezca hidratada, es necesario que exista un equilibrio entre la difusión y la evaporación en la superficie y al mismo tiempo que la capacidad de la capa córnea para fijar el agua, sea óptima.
- Carbohidratos. Glucosa y ciertos glúcidos complejos llamados mucopolisacáridos (formadores de piel, cartílagos, tendones).
- Lípidos. Mantienen la acidez de la piel y su protección contra los microorganismos (colesterol, fosfolípidos, entre otros).
- Proteínas. Formadas por largas cadenas de aminoácidos, sirven para formar los tejidos, tales como colágeno y elastina entre otros<sup>2</sup>.

### ***1.3 Constitución anatómica***

Está compuesta por tres capas: a) epidermis, b) dermis c) hipodermis o tejido graso subcutáneo. En conjunto la epidermis y la dermis conforman el cutis con un grosor de alrededor de 14 mm.

- 
- a) **Epidermis:** parte externa constituída por un epitelio escamoso que tiene un grosor de 0.05 a 1.5 mm variando según la edad. Formada por 4 estratos (estrato germinativo, estrato espinoso, estrato granuloso y estrato córneo), además encontramos varios tipos de células: queratinocitos, melanocitos, células de Langerhans, células de Merkel.
- b) **Dermis:** formada por una red de colágeno, fibras elásticas y redes vasculares dispuestas paralelamente a la superficie cutánea y conectada entre sí por los vasos verticales. Con un grosor entre 0.5 y 3 mm. Podemos encontrar: fibras colágenas, plásticas y reticulares, células como fibroblastos, mastocitos y macrófagos, elementos vasculares, neurales y anexos como pelos, glándulas écrinas, apócrinas y sebáceas.

La dermis se divide en dos partes: la dermis papilar o superficial y la dermis reticular o media. La dermis papilar localizada por debajo de las papilas dérmicas, muy vascularizada y tiene fibras de reticulina. La dermis reticular es más rica en colágeno y fibras elásticas. El fibroblasto es la célula más abundante y fabrica los elementos fibrosos de la dermis (colágeno). Las fibras elásticas son esenciales para las propiedades retráctiles de la piel y representan solo el 2-4 % de los constituyentes de la dermis.

- c) **Hipodermis:** es la capa más profunda de la piel, compuesta por una red de células de colágeno y grasa, conserva el calor corporal y protege el cuerpo contra lesiones, amortigua los impactos<sup>3,4</sup>.



---

#### **1.4 Anexos de la piel**

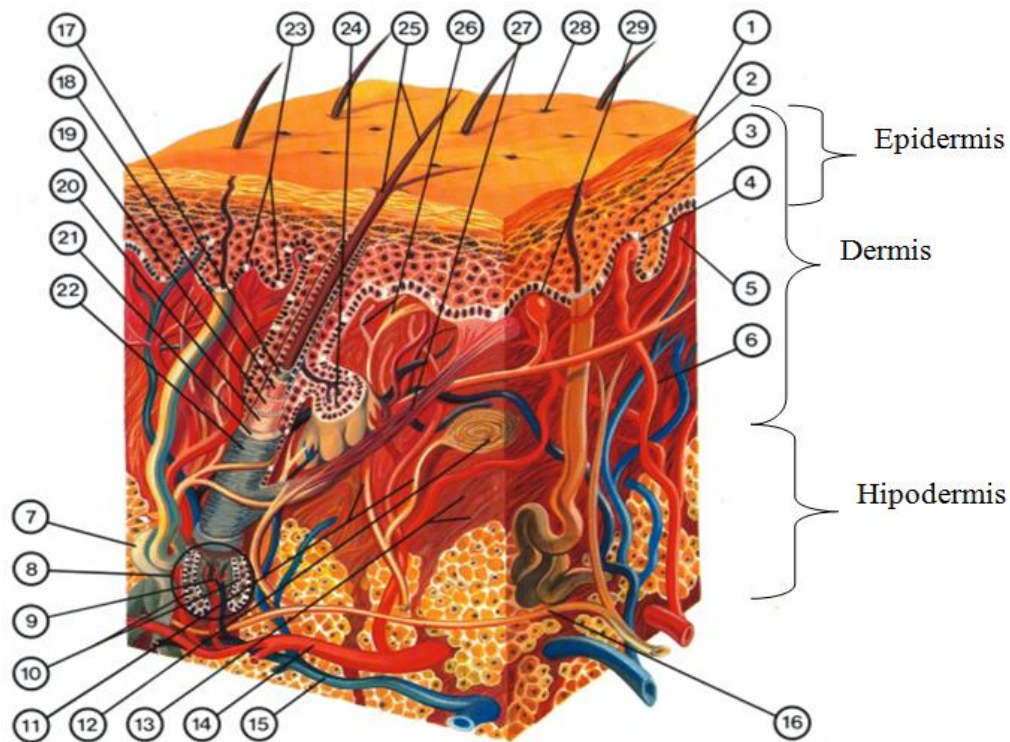
Las estructuras anexas de la piel incluyen pelos, uñas, glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas écrinas y glándulas sudoríparas apócrinas.

**Unidad folículo-sebáceo:** son prolongaciones córneas de origen epidérmico que existen en todo el cuerpo excepto en las regiones palmares, plantar, dorso, extremos distales de manos y pies, además de algunas áreas genitales y labios. Constan de folículo, con vainas de pelo; glándulas sebáceas, músculo erector del folículo y en algunas regiones, de glándulas sudoríparas apócrinas.

**Glándulas sudoríparas (écrinas):** secretan el sudor directamente en la piel, son numerosas en especial en región plantar y palmar, en la axila y en las regiones inguino-crurales son más voluminosas. Las de los conductos auditivos externos se denominan ceruminosas y secretan cerumen.

**Glándulas sebáceas (apócrinas):** son estructuras arracimadas, que secretan sebo o materia sebácea, drenan al folículo piloso o directamente a la superficie cutánea<sup>3</sup>.

En la figura 1 se muestran las capas y estructuras que conforman la piel.



**Figura 1.** Capas y estructuras de la piel<sup>4,5</sup>.

- |  |   |
|--|---|
| 1. Capa córnea (células de Langerhans y Merckel) | 16. Terminación nerviosa motora                 |
| 2. Capa granulosa                                | 17. Cubierta pilosa I                           |
| 3. Capa espinosa                                 | 18. Cubierta pilosa II                          |
| 4. Capa germinativa (melanocitos)                | 19. Cubierta pilosa III                         |
| 5. Cuerpos papilares                             | 20. Cubierta pilosa IV                          |
| 6. Vaso arterial                                 | 21. Folículo piloso                             |
| 7. Glándula sudorípara                           | 22. Tejido conectivo                            |
| 8. Folículo piloso (raíz)                        | 23. Capa germinativa (queratinocito)            |
| 9. Papila  | 24. Glándula sebácea                            |
| 10. Matriz                                       | 25. Pelo  |
| 11. Nervios sensoriales                          | 26. Terminaciones nerviosas libre               |
| 12. Corpúsculos nerviosos de Vater-Pacini        | 27. Músculo erector                             |
| 13. Fibras elásticas                             | 28. Orificio exterior de la glándula sudorípara |
| 14. Arteria                                      | 29. Corpúsculo táctil de Wagner-Meissner        |
| 15. Vena   |   |

---

### **1.5 Tipos de piel**

Se reconocen los siguientes tipos de piel: piel seca, piel grasosa, piel deshidratada, piel hidratada y piel mixta los cuales están dados por el grado de hidratación, edad, género y por factores individuales o nutricionales. Puede ser seca cuando faltan grasas, la grasosa es brillante, untuosa y propicia para el desarrollo de acné, la deshidratada se observa en quienes se asolean a menudo y en personas con mala nutrición, la hidratada esta húmeda y turgente, la mixta tiene grasa en la parte central y piel seca en la periferia<sup>6</sup>.

### **1.6 Farmacología dermatológica**

Se ocupa del estudio de la aplicación de los fármacos a la piel para el tratamiento de las enfermedades que la afectan, además de: tratar enfermedades que afectan otros órganos o sistemas (sistemas transdérmicos), mantener las condiciones funcionales y estéticas de la piel y por último, protegerla de los agentes físicos (radiación solar).

También contempla el uso de medicamentos por vía sistémica para el tratamiento de enfermedades dermatológicas, así como las reacciones adversas que los medicamentos provocan en la piel<sup>7</sup>.

### **1.7 Transporte a través de la piel**

La piel es muy eficaz como barrera selectiva a la penetración, la epidermis constituye el principal elemento de control del transporte: la mayoría de las sustancias pequeñas hidrosolubles que no son electrolitos difunden hacia el sistema capilar 1000 veces más rápido cuando no hay epidermis o está dañada o enferma. Además, en la piel intacta las sustancias penetran a velocidades que pueden diferir 10000 veces<sup>8</sup>.

### **1.8 Vías de penetración**

Cuando una molécula alcanza la piel intacta entra en contacto con restos celulares, microorganismos, sebo y otros materiales<sup>8</sup>.

La sustancia que difunde tiene tres posibles vías de entrada hasta el tejido viable:

- 
- a) **Vía de los anejos cutáneos:** su área fraccional disponible para la absorción es pequeña (alrededor del 0.1 %) y no suele contribuir apreciablemente al flujo de un fármaco. Pero la vía puede ser importante para iones y moléculas polares grandes que atraviesan el estrato córneo intacto con dificultad.
- b) **Vía del folículo piloso:** para el flujo molecular bajo condiciones de estado estacionario, las moléculas muy grandes y partículas de dimensiones coloidales pueden alcanzar el folículo que dispone de mecanismos eficientes para inducir respuestas inmunitarias frente a proteínas. Las partículas mayores de 10  $\mu m$  permanecen en la superficie cutánea, las de entre 3 y 10  $\mu m$  se concentran en el folículo piloso y las de menos de 3  $\mu m$  atraviesan los folículos y el estrato córneo.
- c) **Vía epidérmica:** los córneoocitos, que constan de queratina hidratada, forman los ladrillos embebidos en la “mezcla” compuesta por lípidos de ceramidas, ácidos grasos, colesterol y ésteres de colesterol, organizados en bicapas. La mayoría de las moléculas que atraviesan la piel utilizan esta microvía intercelular.

Debido a que el estrato córneo está muerto, se supone que no hay ningún proceso de transporte activo y que no existe ninguna diferencia fundamental entre los procesos de permeación *in vivo* e *in vitro*. Las capas viables (sobre todo la epidermis) pueden metabolizar e inactivar un fármaco o activar un pro fármaco. Las capas dérmicas más profundas no influyen en la absorción transdérmica, aunque fármacos, como los antiinflamatorios no esteroideos, alcanzan el músculo. Si la sustancia que penetra es muy lipofílica, atraviesa la capa córnea hasta llegar a la fase acuosa, en donde es poco soluble. El potencial químico inmediatamente por debajo de la barrera puede aumentar, acercándose al de la barrera. El posible gradiente (estrato córneo a tejido viable) se reduce de este modo, junto al flujo. El paso limitante de la absorción percutánea es entonces la eliminación de la barrera, no la penetración de la misma.

---

Toda la capa córnea, proporciona resistencia a la difusión, no permite el paso fácil de los fármacos, pero casi todas las sustancias con una masa molecular baja atraviesan en cierto grado la principal vía; las bicapas lipídicas de la vía intercelular. La difusión es pasiva, gobernada por leyes fisicoquímicas en las cuales no interviene el transporte activo.

Para electrolitos y moléculas grandes con bajos coeficientes de difusión, como los esteroides polares, los antibióticos, y para algunas partículas coloidales; los anejos, pueden ser la principal vía de entrada. Una vez atravesada la capa córnea, las moléculas pasan rápidamente a los tejidos vivos y después a la circulación sistémica.

La fracción de un fármaco que atraviesa la piel a través de cualquier vía particular depende de: la naturaleza fisicoquímica del fármaco (tamaño, solubilidad y coeficiente de partición), la escala temporal de observación, la zona y estado de la piel, el preparado y los cambios temporales de las propiedades del estrato córneo inducidos por los componentes del vehículo<sup>8</sup>.

### ***1.9 Factores en la penetración en la piel***

Los factores que influyen en la penetración en la piel son esencialmente los mismos que los de la absorción gastrointestinal con la velocidad de difusión dependiendo principalmente sobre las propiedades fisicoquímicas del fármaco y sólo secundariamente del vehículo, del pH y de la concentración<sup>9</sup>.

La solubilidad de un fármaco determina la concentración presente para el sitio de absorción, y el coeficiente de partición de agua/lípidos influye en la velocidad de transporte<sup>9</sup>. Los factores que afectan la penetración percutánea son:

#### ***1.9.1 Factores biológicos en la penetración percutánea***

- a) Zona de aplicación y estado de la piel. Si existen heridas, la piel estará destruida en mayor o menor medida, no realizará su función de barrera protectora. Cuando

---

está dañada o enferma, la absorción percutánea se incrementa y la habilidad para protegerse de la penetración de sustancias químicas disminuye. Las variaciones en la permeabilidad cutánea dependen del grosor; de la naturaleza de los lípidos del estrato córneo; de la densidad de los apéndices cutáneos; del coeficiente de reparto y de la solubilidad del fármaco entre el vehículo y la piel. La capa de queratina y los folículos pilosos varían según la zona del cuerpo, no es lo mismo aplicar el medicamento sobre una piel lampiña o hirsuta; o si ésta se ha afeitado; pues pueden eliminarse capas del estrato córneo y aumentar la absorción. La difusión decrece en el siguiente orden: plantas de los pies, palmas y dorsos de las manos, escroto y post auricular, axilas y cuero cabelludo, brazo, pierna y tronco.

- b)** Diferencias entre especie, raza y género. La piel más parecida a la humana es la de monos y cerdos, pero la que se usa en los laboratorios es de roedores, esta es más permeable que la piel humana. En cuanto a la influencia del género, la absorción transcutánea de diversas sustancias durante el embarazo incrementa; y se produce porque fisiológicamente la hidratación de la piel y el flujo sanguíneo son mayores.
- c)** Efecto de la circulación. Teóricamente, cambios en la circulación periférica puede afectar a la absorción percutánea. La vasoconstricción producida por la aplicación de esteroides tópicos retardan la penetración, y un incremento en el flujo sanguíneo puede reducir el tiempo de penetración.
- d)** Grado de hidratación de la piel. Un excipiente hidrófobo puede ser oclusivo y mantener muy húmeda la piel subyacente; por el contrario, un excipiente higroscópico puede presentar el inconveniente de reseca la piel. La hidratación de la piel aumenta con el agua y tensoactivos los cuales facilitan la difusión del fármaco. El mecanismo de la hidratación consiste en aumentar el tamaño del poro, lo que provoca una alteración física del tejido, y un cambio en los coeficientes de difusión y de actividad del agente de penetración.

- 
- e) Relación dosis-respuesta. Está definida en términos de: cantidad (Q), concentración (Q/S), unidad de área superficial (S). Frecuencia de la exposición intermitente o constante. Tiempo de exposición que es el período de tiempo durante el cual la piel está en contacto con el fármaco antes de ser retirado de la piel.
  
  - f) Metabolismo de la piel. En la piel puede haber fijación, degradación, y metabolismo de sustancias a distintos niveles, por ejemplo: degradación parcial en la superficie de la piel, formación de depósito por fijación del principio activo a estructuras cutáneas y de degradación metabólica ocasionada por sistemas enzimáticos<sup>10</sup>.

### **1.9.2 Factores fisicoquímicos en la penetración percutánea**

Son los que refieren fundamentalmente, al fármaco y al vehículo utilizado para su aplicación.

- a) El principal de éstos, es el estado de hidratación de la capa córnea, pues afecta a la velocidad de paso de todas las sustancias. Los resultados de hidratación en la difusión de agua desde las capas subyacentes epidérmicas o de la transpiración que se acumula después de la aplicación de un vehículo oclusivo que recubre la superficie. Bajo condiciones oclusivas, el estrato córneo se cambia de un tejido que normalmente contiene poco de agua (5 a 15%) a una que contiene tanto como en 50% de agua<sup>9,10</sup>.
  
- b) Solubilidad del fármaco. Determina la concentración presente para el sitio de absorción, y el coeficiente de partición de agua / lípidos influye en la velocidad de transporte<sup>8</sup>.

- 
- c) Vehículo. El vehículo puede modificar el grado de penetración del fármaco interaccionando con el mismo por afinidad, reteniéndolo y dificultando de ese modo su cesión; puede interaccionar con los componentes de la membrana modificando su viscosidad y la ordenación de sus constituyentes, o ejercer su influencia desarrollando un efecto oclusivo que incrementara el grado de hidratación del estrato corneo o un incremento de la temperatura en el tejido cutáneo.
  - d) Fármaco. Lo que interesa es su coeficiente de difusión a través de la piel. Su liofilia intrínseca, las concentraciones a utilizar y la influencia del pH sobre la penetración.
  - e) Coeficiente de difusión. La difusión viene determinada por la resistencia que oponga el medio al desplazamiento de la misma. La lipofilia de un compuesto aumenta al aumentar su tamaño molecular. Se pueden producir uniones entre la molécula del penetrante y la membrana, si el compuesto presenta grupos polares.
  - f) Concentración de fármaco. Según la ley de Fick, la cantidad de sustancia que es capaz de absorberse a través de la piel, en unidad de tiempo y superficie, son proporcionales a la concentración del mismo en el vehículo. Sin embargo, esto no es siempre así ya que cuando la concentración del penetrante es muy elevada produce modificaciones en la membrana, o se modifica el coeficiente de reparto entre el vehículo y la barrera cutánea.
  - g) Lipofilia. Característica intrínseca de cada molécula, determinada por su capacidad para formar enlaces de mayor o menor energía con el disolvente en el que se encuentre. La afinidad relativa entre un soluto y el medio acuoso que lo rodea y la membrana cutánea, nos indica la absorción a través de la piel de esa sustancia.



- 
- h)** Influencia del pH. Existen diferencias significativas entre la absorción percutánea de un compuesto, según se encuentre en su forma ionizada o no ionizada. Principalmente se absorbe la forma no ionizada, aunque también existe absorción a un pH tal que el compuesto esté totalmente ionizado<sup>10</sup>.

---

## 2 Acné

El acné representa actualmente una de las patologías dermatológicas más frecuentes. Afecta aproximadamente a 80% de los adolescentes, con un máximo de incidencia entre los 14 y 17 años en las mujeres y entre los 16 y 19 años entre los varones en relación con el inicio de la pubertad. El Dr. *Santa María* indica que se presenta en promedio entre los 11 y 12 años, siendo más precoz en el sexo femenino de 1 a 2 años antes de la menstruación y combinando la edad con el género, se muestra una frecuencia en el sexo femenino del 61% a los 12 años hasta el 83% a los 16 años, en el sexo masculino la frecuencia es de un 40% a los 12 años y hasta un 95% a los 16 años<sup>11,12</sup>.

El acné es una enfermedad multifactorial que presenta inflamación de la unidad pilosebácea, con aspecto polimorfo y constituido por: comedones abiertos y cerrados, pústulas, pápulas, nódulos, quistes, así como cicatrices; cuyas secuelas cicatrizantes son permanentes en muchos de los casos<sup>12</sup>.

Se desarrolla por hiperqueratinización del cuello del folículo, elaboración de sebo dentro de la glándula y rotura de la dermis. Los afectados por el acné tienen una media de producción del sebo superior a la de los sujetos normales. En los contenidos pústulares, casi siempre están presentes bacterias como *Corynebacterium acnes* y *Staphylococcus epidermidis*<sup>13</sup>.

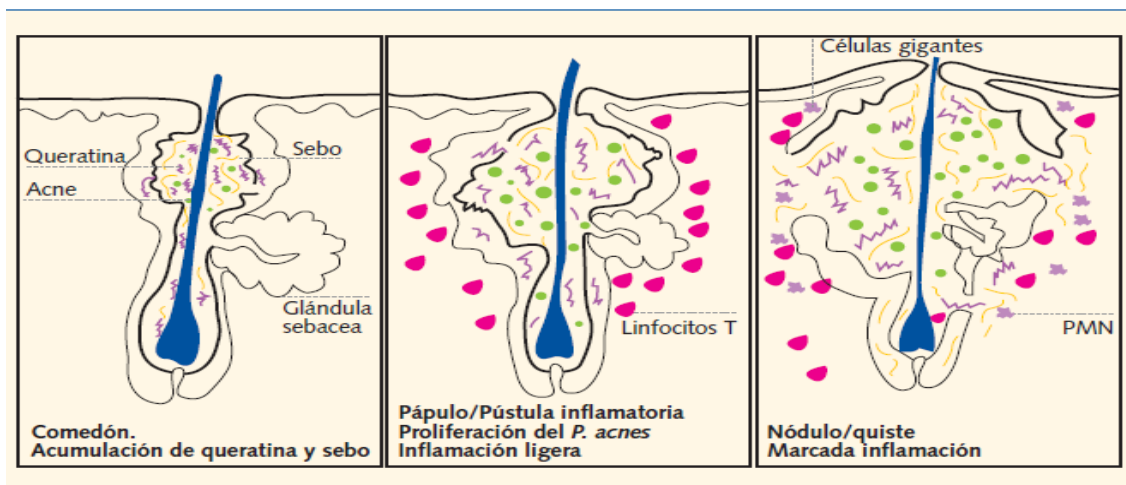
### 2.1 Morfología de las lesiones

Se clasifican en; lesiones primarias y lesiones secundarias dependiendo del orden de aparición. Las lesiones primarias son aquellas que se asientan sobre una piel previamente sana, a su vez se agrupan en lesiones primarias de contenido sólido (mácula, placa, pápula, nódulo, nudosidad, tumor, roncha) y lesiones primarias de contenido líquido (vesícula, ampolla, pústula, quiste). Las lesiones secundarias son aquellas que aparecen como consecuencia de una lesión primaria o sobre esta (costra, ulcera, atrofia, escara y escama)<sup>4</sup>.

## 2.2 Etiopatogenia

Los principales factores en la patogenia del acné polimorfo son: la hiperplasia sebácea con incremento en la secreción del sebo y alteraciones en su composición, la hiperproliferación de los queratinocitos foliculares, la colonización bacteriana, la inflamación secundaria y el desarrollo de respuesta inmunitaria<sup>14</sup>.

En la figura 2 se muestra la fisiopatología propia del acné. El exceso de secreción sebácea y la hiperqueratosis ductal producen una obstrucción de los folículos sebáceos y originan los comedones abiertos y cerrados.



**Figura 2.** Esquema de la fisiopatología del acné. Izquierda: formación del comedón por el acúmulo de queratina y sebo en el folículo. Centro: proliferación de *P. acnes* e inicio del proceso inflamatorio, lo que se traduce clínicamente en pápulas y pústulas. Derecha: inflamación intensa y profunda<sup>15</sup>.

El acné no es un proceso infeccioso, pero sí existe colonización de *Propionibacterium acnes*, que condiciona la aparición de mediadores de la inflamación. Existen otros factores que lo agravan, como la menstruación, aplicación tópica de productos muy grasos o la exposición al cloro. En cambio, la dieta (chocolate, etc.) y el estrés emocional no han mostrado evidencias de influir<sup>11</sup>.

---

### 2.3 Factores biológicos que intervienen en el desarrollo del acné

La causa de la enfermedad es desconocida, pero, en las últimas dos décadas se han encontrado varios factores que intervienen en la patogenia de la enfermedad y que actúan como mecanismos directos en la inflamación y en las alteraciones inmunológicas. Entre estos factores encontramos:

- a) **Diferenciación epitelial folicular.** Inicia con una alteración en el patrón de queratinización a nivel del tercio superior de la unidad pilosebácea, seguido por un aumento en el recambio celular provocando la acumulación de restos celulares en la luz del orificio, produciéndose el comedón, que ocasiona a su vez un aumento en el diámetro folicular pilosebácea.
  
- b) **Lipogénesis.** Los esteroides presentes en el sebo humano tienen un papel importante pues son excelentes nutrientes de la microbiota folicular. Los ácidos grasos libres actúan con el aumento de la queratinización como factores de inflamación que conllevan a la creación de lesiones inflamatorias<sup>12</sup>.

Con la producción sebácea aumentada, el ácido linoleico de la fracción lipídica folicular disminuye por dilución, y esto produce hiperqueratosis y decremento de la función de barrera de la piel; las cifras bajas de este ácido graso esencial generan efecto proinflamatorio, en cambio las altas tienen efecto antiinflamatorio y disminuyen la fagocitosis. Los factores que explican la comedogénesis y con ello la cornificación anormal ductal son: aumento de ácidos grasos libres, escualeno, escualeno oxidado, y disminución de ácido linoleico, andrógenos; citocinas (interleucina 1- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ); receptores de retinoides, factores microbianos<sup>6, 12</sup>.

- c) **Factor microbiológico.** *P. acnes* es una bacteria anaerobia gram positiva que se encuentra normalmente en el folículo sebácea. En los pacientes con acné su número está aumentado y se reduce a medida que mejoran. Produce un factor

---

quimiotáctico de polimorfonucleares, determinantes en la fase inicial de la reacción inflamatoria y activan la vía alterna del complemento, transforma los triglicéridos del sebo en ácidos grasos libres que tienen efecto irritante local y favorecen la inflamación.

Otras bacterias involucradas son: *Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacterium granulosum* y *Propionibacterium ovidium* que hidrolizan los triglicéridos a ácidos grasos libres mediante la acción de las lipasas y proteasas<sup>12</sup>.

- d) Factor hormonal.** Los andrógenos hormonales: testosterona, dihidroepiandrosterona (DHA) y dihidrotestosterona (DHT), estimulan la producción de grasas a nivel de la glándula sebácea. En el acné hay un aumento de la DHT debido a la acción estimuladora de la 5- $\alpha$ -reductasa que puede actuar también inhibiendo la producción de grasa. Se ha demostrado in vitro que la actividad de la 5- $\alpha$ -DHT tipo 1 y de la 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa es 2-7 veces mayor en los queratinocitos infrainfundibuladores que en los de cualquier parte de la epidermis. También se ha demostrado que los queratinocitos y sebocitos tienen la capacidad de estereogénesis debido a que poseen las enzimas necesarias para transformar el colesterol en DHEA<sup>12, 14</sup>.
- e) Factores inflamatorios.** En forma conjunta, la alteración de la queratinización; la irritación ocasionada por los ácidos grasos libres que junto con las bacterias determinan el proceso inflamatorio, desencadena en la acumulación de neutrófilos en la pared folicular y en una infiltración variada de linfocitos y monocitos.
- f) Factores inmunológicos.** Existe una relación directa entre severidad del acné y los de anticuerpos contra el *P. acnes*<sup>12</sup>.

---

## 2.4 Tipos de acné

La clasificación de severidad de acné no es universal, se presentan muchas escalas en las revisiones realizadas. Para los fines del presente estudio se toma la clasificación simplificada y la graduación global de la FDA<sup>16</sup>.

**Cuadro 1.** Clasificación global de la FDA para el acné y la clasificación simplificada<sup>16</sup>.

| <b>Clasificación global</b> | <b>Clasificación simplificada</b> | <b>Descripción</b>  |
|-----------------------------|-----------------------------------|---|
| <b>Grado I</b>              | Acné leve                         | Los comedones (lesiones no inflamatorias) son las principales lesiones. Pueden estar presentes pequeñas pápulas y/o pústulas (generalmente menos de 10).  |
| <b>Grado II</b>             | Acné moderado                     | Se considera en presente número moderado de pápulas, pústulas y comedones de 10 a 40 en cada caso. Puede presentarse afección leve en tronco.   |
| <b>Grado III</b>            | Acné moderado-severo              | Se presentan en mayor número pápulas y pústulas presentes (40-100), usualmente con muchos comedones (40-100) y ocasionalmente lesiones inflamadas profundas más grandes (más de 5). Las áreas afectadas son más amplias en cara, pecho y espalda. |
| <b>Grado IV</b>             | Acné severo                       | Se observa acné nódulo-quístico y acné conglobata con lesiones pústulares y nodulares dolorosas y grandes, además de pápulas, pústulas y comedones más pequeños (en número mayor de 100 en cada caso).  |

---

---

## 2.5 Diagnóstico

Es de gran utilidad comenzar con un diagnóstico detallado sobre la duración y cambios en las lesiones, tratamientos previos y su efectividad. Se deben palpar las lesiones para determinar su textura y profundidad, estas pueden ser primarias y secundarias y la adecuada descripción de las lesiones en la piel, la exploración minuciosa incluyendo anexos y mucosas permiten un diagnóstico correcto y como consecuencia el tratamiento adecuado<sup>9, 11</sup>.

## 2.6 Tratamiento

- ❖ Medicación tópica y sistémica, sin olvidar la parte psicósomática.
- ❖ Recordar que el tratamiento es largo y puede durar incluso años.
- ❖ No hay base experimental seria para aconsejar un régimen alimenticio especial a no ser que el paciente note el empeoramiento de sus lesiones tras ingerir determinados alimentos.
- ❖ Empeora en etapas de ansiedad o depresión y requiere apoyo psicológico.
- ❖ La limpieza minuciosa de las zonas afectadas es imprescindible, sobre todo en piel grasa. Lavar con un limpiador neutro. Evitar el cabello largo sobre todo si es graso.

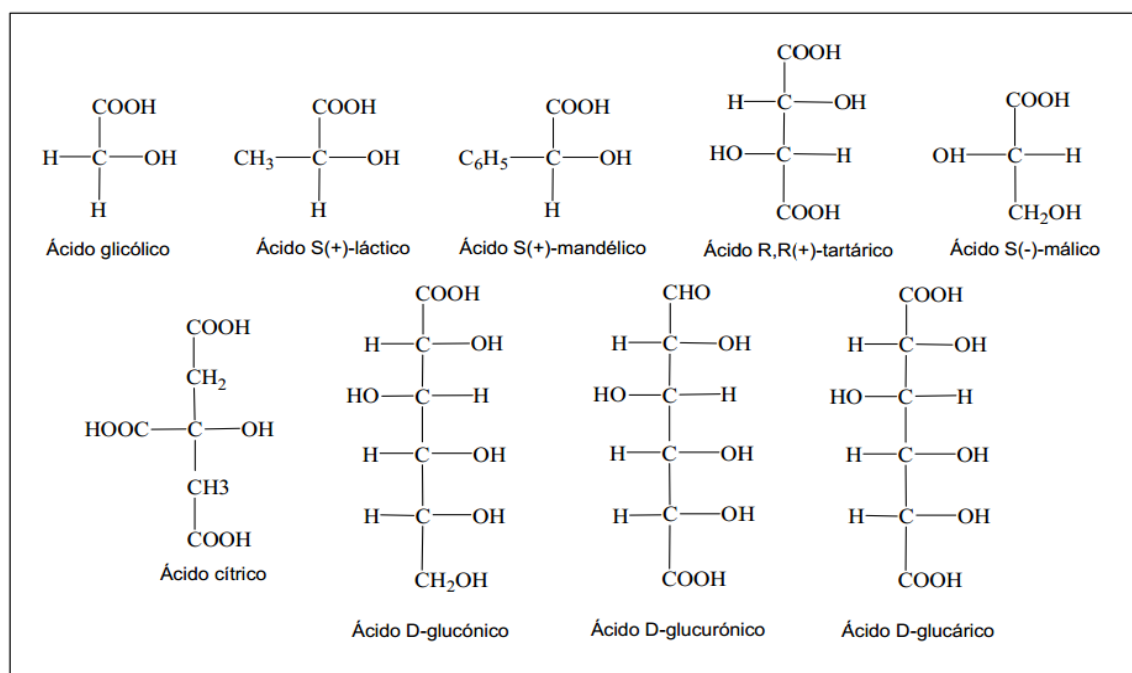
El primer medicamento tópico utilizado desde 1965 con eficacia clínica comprobada, fue el peróxido de benzoilo. Cualquier medicación tópica, existente o en investigación, debe mostrar acción sobre alguno de los factores locales que inducen la producción de las lesiones: la hiperqueratosis de retención (sustancias queratolíticas y comedolíticas), la hipersecreción sebácea por el estímulo androgénico de la glándula y el incremento de la proliferación del *P. acnes*. El medicamento tópico ideal no existe, pero sí son efectivas las combinaciones de acción sinérgica<sup>17</sup>.

### 3 Alfa-hidroxiácidos

Los alfa-hidroxiácidos (AHA), son compuestos que se han incorporado en la nueva generación de productos cosméticos, el futuro es prometedor para estas moléculas<sup>18</sup>.

Los AHA son ácidos débiles orgánicos con un grupo hidroxilo en posición alfa al carboxilo, algunos se producen sintéticamente y se usan con fines terapéuticos y cosméticos<sup>19</sup>.

En la Figura 3 se muestra las estructuras de algunos AHA.



**Figura 3.** Estructura de los AHA más comunes<sup>20</sup>.

Los AHA se encuentran en la naturaleza en diversas especies, incluyendo alimentos y plantas (ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico y ácido glicólico); en animales (células y fluidos corporales), y en microorganismos (bacterias, hongos, virus y algas). Están involucrados en muchos procesos metabólicos y participan en las vías celulares esenciales, como el ciclo de Krebs, la glucólisis y la biosíntesis de serina, promueven la maduración de colágeno y la formación de glucosaminoglicanos<sup>18</sup>.



---

### **3.1 Propiedades fisicoquímicas de los AHA**

- ❖ La mayoría de los AHA son solubles en agua.
- ❖ Son ácidos débiles.
- ❖ La fuerza ácida de un AHA no puede estar relacionada con su modulación de potencia en la queratinización, aunque su  $pK_a$  es crucial en la determinación de la biodisponibilidad y concentración biodisponible, pues son factores importantes en la predicción de si la formulación tópica es terapéuticamente efectiva.
- ❖ El ácido glicólico, ácido láctico, ácido metilacético, ácido mandélico y ácido bencílico no son antioxidantes. El ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico e isocítrico, presentan propiedades antioxidantes<sup>21</sup>.

### **3.2 Relaciones bioquímicas de los AHA**

Los AHA son productos intermedios o metabolitos finales en el metabolismo de los hidratos de carbono. El ácido cítrico, isocítrico y ácido málico son productos intermedios en el ciclo de citrato para la producción de energía. Ácido glucónico y gluconolactona son intermedios en la fosfato de vía pentosas. Ácido glucurónico, ácido galacturónico y ácido idurónico son los componentes básicos para la síntesis de los glicosaminoglicanos (GAG)<sup>21</sup>.

### **3.3 Mecanismos de acción biológicos y bioquímicos de los AHA**

El mecanismo de acción es el resultado de la combinación de diferentes efectos que se presentan en la capa córnea, en los queratinocitos y en los fibroblastos.

En la capa córnea a baja concentración, los AHA disminuyen la cohesión de los córneoцитos de las capas profundas del estrato córneo, influyen en los enlaces iónicos a través de la distancia entre las cargas, el número de cargas, y el medio entre las cargas. Cuando el estrato córneo se hidrata, la distancia entre los córneoцитos se incrementa y por tanto disminuye la cohesión<sup>18, 21</sup>.

---

Otro mecanismo implicado que resulta en la disminución de las fuerzas de cohesión de los córneocitos, es la inhibición enzimática de las reacciones de sulfatotransferasa, fosfatotransferasa, y quinasas que conduce a un menor número de grupos electronegativos sulfato y fosfato en la pared exterior<sup>18</sup>.

En alta concentración los AHA penetran las capas más profundas de la epidermis y dependiendo de la concentración, vehículo, tiempo de exposición y pH; pueden causar epidermolisis, penetrar a la dermis papilar e inclusive en la dermis reticular y condicionar cambios dérmicos como vasodilatación, estimulación de la proliferación de fibroblastos, incremento en la producción de glicosaminoglicanos, de colágenos y rectificación de fibras de elastina; pueden modular la queratinización y estimular la biosíntesis de GAG, especialmente el ácido hialurónico y las fibras de colágeno<sup>21</sup>.

En los queratinocitos estimulan la proliferación epidérmica mediante la mejora de la energía y del estado redox. Los cambios detectados en la piel normal después del tratamiento con AHA son similares a los observados durante la cicatrización de la herida, en el período de recuperación después de la atrofia inducida por esteroides<sup>18</sup>.

En los fibroblastos a alta concentración inducen la epidermolisis. El impacto en la dermis papilar y dermis reticular conduce a cambios dérmicos y la síntesis de nuevo colágeno. A nivel de la unidad pilo sebácea destruyen el tapón córneo que obstruye el orificio del conducto facilitando el drenaje de la glándula pilo sebácea, ejerciendo efecto comedolítico, modula la secreción de sebo, disminuye el tamaño de la glándula y la oleosidad de la piel.

Al comparar la velocidad de la epidermolisis entre los diferentes AHA, se ha demostrado que el ácido pirúvico al 100% produce epidermolisis en la piel de la cara en un lapso de 30 a 60 segundos, el ácido láctico al 70% en más de 10 minutos y el ácido glicólico al 70% de 3 a 7 minutos. Está totalmente contraindicado el uso de concentración mayor del 15% por riesgo a lesiones irreversibles<sup>21, 22</sup>.

---

### ***3.4 Exfoliación de la piel***

El ácido glicólico, ácido láctico, ácido cítrico y ácido pirúvico se pueden utilizar como exfoliantes de la piel en los procedimientos oficinales. El ácido cítrico se utiliza en soluciones acuosas al 20, 30, 40 y 50%. El ácido pirúvico líquido al 100% es la solución exfoliante más potente. El ácido glicólico al 20, 35, 50% y las concentraciones de 70% se pueden utilizar en la dermatología como soluciones exfoliantes para el tratamiento tópico de diversas afecciones cosméticas y dermatológicas, las indicaciones incluyendo la piel áspera, acné, queratosis, verrugas, arrugas, la piel dañada por el sol y fotoenvejecimiento<sup>21</sup>.

Debido a estos mecanismos, los efectos cosméticos de los AHA en el estrato córneo incluyen: un aumento en la hidratación y una disminución en la formación de escamas secas en la superficie de la piel. El resultado final de este proceso en la salud de la piel, es una mejora de la textura de la piel asociada con el aumento de firmeza y elasticidad<sup>18</sup>.

La optimización de la formulación permite la mejora de la eficacia: el pH es de gran importancia para el logro de buenos resultados terapéuticos. El rango sugerido es de entre 3 y 5, sin embargo, los valores más bajos de pH son más eficaces. El nivel de pH ácido inferior alcanzado en el estrato córneo después de la aplicación de los AHA ayuda en la disolución de los desmosomas y/u otros vínculos entre las células aumentando así el desprendimiento de células.

El tratamiento crónico con la fórmula de pH bajo tiene probabilidades de inducir cambios en el pH de la epidermis superficial. Varias enzimas (por ejemplo, fosfatasas, lipasas) tienen una actividad máxima a pH 5 o inferior y es posible que un entorno ácido pueda activar estos mecanismos. Otros factores importantes a considerar en el desarrollo del producto son la concentración de ácido libre, la presencia de un sistema de administración apropiada capaz de aumentar la penetración de la molécula de AHA, y la

---

asociación entre el AHA y sus sales. Los AHA son generalmente más seguros, menos irritantes, no sensibilizantes y dan resultados cosméticos después de 8 a 10 semanas<sup>18</sup>.

### **3.5 Tratamiento del acné con AHA**

Puesto que las lesiones de acné inicialmente implican la retención folicular de cornecitos, los AHA pueden ser terapéuticamente eficaces para el tratamiento tópico del acné. Los mejores AHA para el acné incluyen al ácido glicólico, ácido láctico, ácido propionico, ácido mandélico y el ácido bencílico. Un tratamiento en combinación con el uso alternativo de formulaciones de ácido glicólico y ácido retinoico proporcionan una mejora sustancial de la lesiones de acné. Soluciones exfoliantes de AHA para el acné severo puede utilizarse para provocar la epidermólisis y destapar pústulas<sup>21</sup>.

### **3.6 Ácido láctico**

El ácido láctico inicialmente fue usado como humectante y regulador de pH, posee múltiples propiedades, entre ellas actividad antimicrobiana, aclaradora e hidratante de la piel. El efecto humectante está directamente relacionado con la capacidad de retención de agua del lactato y el aclarado de la piel es producido por la suspensión de la formación de tirosinasa. Ya que se puede encontrar en el cuerpo, tanto el ácido como su sal, se ajusta a las nuevas tendencias hacia formulaciones naturales, seguras y con efectos que los hacen muy atractivos como principio activo en los cosméticos<sup>23</sup>.

#### **a) Propiedades físicas y químicas del ácido láctico**

Ácido láctico: (D) (R) (-) -2-hidroxiopropanoico.

Fórmula: C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>.

No. De CAS: 598-82-3.

Es una mezcla de ácido láctico y lactato del ácido láctico. Se obtiene por la fermentación láctica de azúcares o sintéticamente. El obtenido por fermentación de azúcares es levógiro mientras que el sintético es racémico.

Descripción: líquido viscoso incoloro o ligeramente amarillo, es higroscópico y se descompone en lactato del ácido láctico cuando se concentra en ebullición.

---

Solubilidad: miscible con agua, con alcohol y con éter etílico, inmisible con cloroformo.

pKa: 3.88

Masa molecular g/mol: 90.08

Rotación óptica: entre  $-0.05^\circ$  y  $+0.05^\circ$  para ácido láctico racémico<sup>24</sup>.

***b) Usos y aplicaciones del ácido láctico y sus sales en la industria cosmética***

- ✓ Hidratante.
- ✓ Agente aligerante.
- ✓ Agente rejuvenecedor.
- ✓ Regulador de pH.
- ✓ Agente anti-acné.
- ✓ Agentes anti-sarro<sup>23</sup>.

---

## **4 Emulsiones (cremas)**

Una emulsión es un sistema de dos fases en el cual un líquido es dispersable en forma de pequeñas gotas a través de otro líquido. El líquido dispersante es conocido como la fase interna o discontinua, mientras que el medio dispersante es conocido como fase externa o continua. Al sistema donde el aceite es la fase dispersa y el agua es la fase continua se le denomina emulsión de aceite en agua, puede ser fácil y uniformemente diluida con agua. Inversamente, donde el agua o la solución acuosa es la fase dispersa y el aceite es la fase continua al sistema se le denomina como una emulsión de agua en aceite<sup>24</sup>.

Las cremas son emulsiones viscosas o sólidas de consistencia blanda, de soluciones o dispersiones de uno o más medicamentos en bases adecuadas y formuladas de tal manera que la proporción es esencialmente miscible con la secreción de la piel, usadas para aplicar medicamentos a la piel, con fines protectores, terapéuticos o profilácticos, especialmente donde un efecto oclusorio no es necesario. Pueden contener conservadores antimicrobianos a menos que los fármacos o bases posean suficiente actividad intrínseca bactericida o fungicida. El término crema es más frecuentemente usado en preparaciones de tipo cosmético<sup>24</sup>.

Se forma una emulsión cuando sustancias inmiscibles se agitan mecánicamente. Cuando esto ocurre en la ausencia de cualquier forma de estabilización interfacial durante la agitación, los dos líquidos forman gotitas que floculan rápidamente y se unen en dos fases tras el reposo. Las gotitas floculadas, pueden unirse en una gran gota con la pérdida de la película interfacial<sup>25</sup>.

### **4.1 Tipos de emulsiones (cremas)**

Las emulsiones farmacéuticas consisten habitualmente en una mezcla de fase acuosa con varios aceites o ceras. Si las gotas de aceite se dispersan a través de la fase acuosa, la emulsión se denomina de aceite en agua (Ac/Ag), mientras que un sistema en el que el agua se dispersa a través del aceite es una emulsión de agua en aceite (Ag/Ac)<sup>8</sup>.

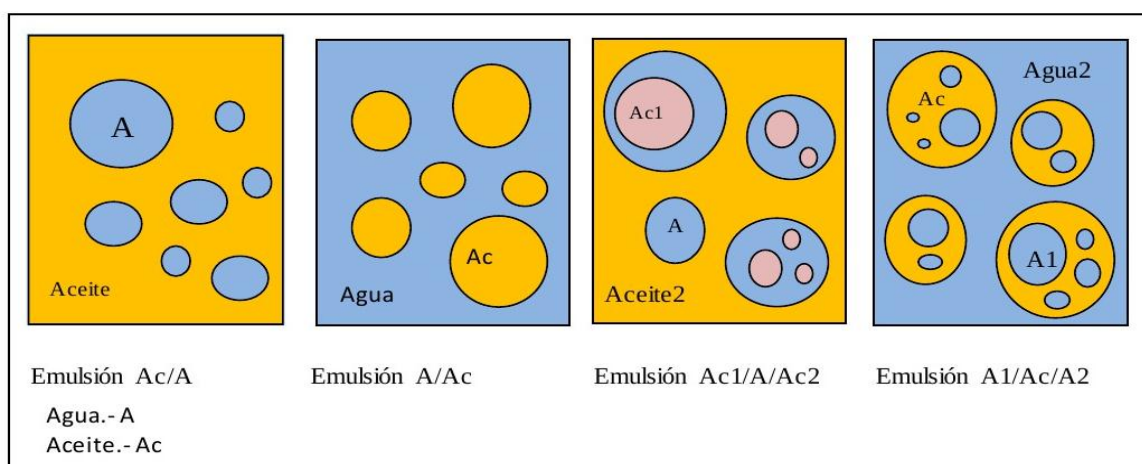
---

El tipo de emulsión que se formara depende principalmente del tipo de emulsionante que de la proporción relativa en volumen de las fases. En función del tipo de dispersión, se distinguen los siguientes tipos de emulsiones, cada uno se comporta como la fase continua<sup>26</sup>.

- a) **Emulsiones Ac/Ag.** En este caso hay gotas finas de aceite dispersas en el agua. Como ésta constituye la fase continua, estas emulsiones no engrasan, no dejan brillo graso visible sobre la piel y son adecuadas para las cremas de día, se secan con facilidad. Son aptas para ser envasadas en tubos. Debe evitarse los envases de hojalata por el peligro de oxidación. Estos preparados se lavan fácilmente con agua y producen un efecto refrescante. Son adecuados para su aplicación en pieles grasas. La formación de la emulsión requiere muy escasa energía; en parte se produce de forma espontánea.
  
- b) **Emulsiones de Ag/Ac.** Como el aceite es la fase continua, las emulsiones de este tipo engrasan y rechazan el agua, confieren una buena protección contra la humedad y el frío y se emplean en cremas de noche, deportivas y para usos múltiples. Son aptas para la piel seca, para las partes expuestas de la piel; como base para preparados oclusivos y como agentes protectores contra sustancias nocivas hidrófilas. Su inconveniente es el aumento de brillo graso que producen en la piel, generalmente son termolábiles. Raras veces son estables y aptas para el almacenamiento cuando es líquida.
  
- c) **Emulsiones mixtas.** Los sistemas de doble emulsión forman las llamadas emulsiones mixtas, es decir, las combinaciones de Ag/Ac/AG o Ac/Ag/Ac, reúnen las propiedades de ambos tipos “cremas ambifílicas”, son diluibles con agua y con aceite. Su ventaja reside en la adaptación al sistema natural de emulsión de la película hidrolipídica de la piel pero son sensibles como tales (poco estables).

d) **Micro emulsiones.** Son transparentes u opalescentes debido a la dispersión fina de las gotas de agua y aceite (30-300 nm), físicamente estables; constan igualmente de aceite, agua, sustancias tensioactivas, eventualmente de un alcohol de bajo peso molecular y principios activos. Requieren alta concentración de emulsionantes (15% aproximadamente), por lo que pueden dar lugar a irritaciones cutáneas, lo que limita su aplicación en cosmética<sup>26</sup>.

En la figura 4 se pueden observar los diferentes tipos de emulsiones.



**Figura 4.** Tipos de emulsiones<sup>2</sup>.

#### 4.2 Preparación de cremas

Para la preparación y formulación exitosa de productos emulsionados se debe considerar:

- ❖ Tipo de emulsión.
- ❖ Selección de emulsificante.
- ❖ Compatibilidades entre emulsificantes y los componentes de la forma farmacéutica.
- ❖ Debe ser preparado de tal forma que no interfiera con la formulación<sup>27</sup>.



---

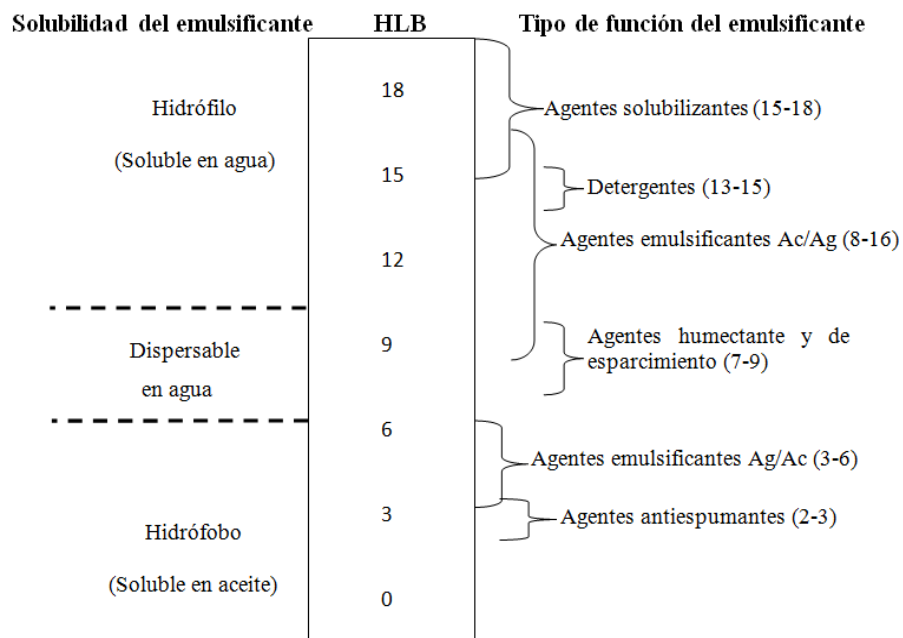
El paso inicial en la preparación de una emulsión es la selección del emulsionante, el cual debe: ser compatible con los otros componentes, no interferir con la estabilidad o la eficacia del principio activo, ser estable y no deteriorarse en la preparación, no debe ser tóxico con respecto a su uso previsto y a la cantidad a ser administrada al paciente, debe ser inodoro, incoloro y sin sabor, debe promover la emulsificación y mantener la estabilidad de la emulsión durante la vida útil del producto<sup>28</sup>.

### **4.3 Balance hidrofílico-lipofílico (HLB)**

El equilibrio hidrofílico-lipofílico o índice HLB (Hydrophilic-lipophilic balance) fue introducido por Griffin en 1949 para la clasificación de sustancias tensioactivas no ionógenas. Puede calcularse a partir de la relación estequiométrica de las partes hidrofílica y lipofílica de la molécula de la sustancia tensioactiva, el resultado es un número adimensional para sustancias no ionógenas, puede tener valor entre 1 y 20<sup>29</sup>.

Una barrera interfacial más hidrófila favorece las emulsiones Ac/Ag, mientras que una barrera menos polar favorece emulsiones Ag/Ac. A un agente emulsificante se le asigna un número, que es característico de su polaridad relativa, mediante este sistema de números se establece un intervalo de HLB de eficacia óptima para cada clase de surfactante, es un método empírico, pero permite comparar diferentes tipos químicos de agentes emulsificantes<sup>8</sup>.

En la figura 5 se puede apreciar la escala de HLB para la clasificación de la acción surfactante.



**Figura 5.** Escala HLB para la clasificación de la función surfactante<sup>8</sup>.

Los agentes emulsionantes o tensioactivos se pueden clasificar sobre la base de su composición química como a su equilibrio hidrofílico-lipofílico o "HLB". Por este método, cada agente se le asigna un valor de HLB o el número que es indicativo de la polaridad de la sustancia, los números han sido asignados hasta el 40 (compuestos altamente polares o hidrófilos), el rango normal es de entre 1 y 20. Generalmente, agentes tensioactivos que tiene un valor de HLB asignado de 3 a 6 son en gran medida lipófilos y producen emulsiones de Ag/Ac, y aquellos agentes que tienen valores de HLB de desde 8 a 18 producen emulsiones Ac/Ag. Además de la asignación de valores a los agentes emulsionantes, los valores se asignan también a los aceites y sustancias similares. Usando el concepto del HLB en la preparación de una emulsión, uno selecciona agentes emulsionantes que tienen el mismo o casi el mismo valor de HLB como fase oleoginosa de la emulsión deseada<sup>28</sup>.

El número HLB de un tensioactivo es calculado de acuerdo con una fórmula empírica. Para mantener la estabilidad, se requiere un exceso de agente tensioactivo en la fase continua; por lo tanto, generalmente agentes tensioactivos solubles en agua estabilizan

---

emulsiones Ac/Ag y agentes tensioactivos insolubles en agua estabilizan emulsiones Ag/Ac. Surfactantes solubles en aceite con un bajo HLB se usan como emulsionantes Ag/Ac. En la estabilización de glóbulos de aceite es esencial que haya un grado de hidroficidad en el tensioactivo para conferir una fuerza entálpica estabilizante y un grado de hidrofobicidad para asegurar la adsorción en la interfaz Ac/Ag. El equilibrio entre los dos dependerá de la naturaleza del aceite y la mezcla de tensioactivos; de ahí la necesidad de aplicar el sistema de HLB<sup>30</sup>.

#### **4.3.1 Formulaciones según el método HLB**

Cada surfactante tiene asignado un número HLB que representa las proporciones relativas de los componentes lipófilos e hidrófilos de la molécula. Los números altos (hasta un máximo teórico de 20) indicarán, por tanto, un surfactante que muestre propiedades principalmente hidrofílicas polares, mientras que los números bajos representan las características lipofílicas o no polares.

Cada tipo de aceite usado requerirá un emulgente con un número particular de HLB para garantizar la obtención de un producto estable. Por ejemplo, cuanto más polar sea la fase oleosa; más polar será el sistema emulgente en una emulsión Ac/Ag.

En el cuadro 2 se incluyen los valores requeridos de HLB de los emulgentes de algunas fases oleosas en particular para ambos tipos de emulsión. Si una formulación contiene una mezcla de aceites, grasas o ceras se puede calcular el HLB necesario, como se pide en el siguiente ejemplo para una emulsión Ac/Ag: se requiere una formulación con los siguientes componentes: parafina líquida 35%, grasa de lana 1%, alcohol cetílico 1%, sistema emulsionante 5% y agua c.b.p.

**Cuadro 2.** Valores requeridos de HLB para varios aceites y ceras.

|                  | <b>Emulsión<br/>Ag/Ac</b> | <b>Emulsión<br/>Ac/Ag</b> |
|------------------|---------------------------|---------------------------|
| Cera de abeja    | 5                         | 12                        |
| Alcohol cetílico | -                         | 15                        |
| Parafina líquida | 4                         | 12                        |
| Parafina blanda  | 4                         | 12                        |
| Grasa de lana    | 8                         | 10                        |

El porcentaje total de la fase oleosa es 37 y la proporción de cada componente es:

Parafina líquida  $35/37 \times 100 = 94.6\%$

Grasa de lana  $1/37 \times 100 = 2.7\%$

Alcohol cetílico  $1/37 \times 100 = 2.7\%$

El número total de HLB requerido se calcula como sigue:

Parafina líquida (HLB 12)  $94.6/100 \times 12 = 11.4$

Grasa de lana (HLB 10)  $2.7/100 \times 10 = 0.3$

Alcohol cetílico (HLB 15)  $2.7/100 \times 15 = 0.4$

**Total de HLB requerido = 12.1**

Esta formulación requiere una mezcla emulgente de HLB 12.1 para producir la emulsión más estable. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la presencia de otros componentes, puede afectar al valor de HLB requerido, por tanto, es necesario preparar una serie de emulsiones con mezclas de un par dado de agentes emulsionantes no iónicos que abarquen una amplia variedad de valores de HLB. Esta medida también es importante si no se dispone del valor requerido de HLB para una fase oleosa.

Asumiendo que se va a usar una mezcla de monooleato de sorbitan (HLB 4.3) y monooleato de sorbitan polioxietileno (HLB 15) como sistema emulsionante, las proporciones de cada componente para obtener un HLB de 12.1 calculándose como sigue como sigue:

---

Sea A la concentración porcentual del surfactante hidrofílico y B el porcentaje de surfactante hidrofóbico requerido para obtener una mezcla que tenga un valor de HLB de x. Entonces:

$$A = \frac{100(x - HLB \text{ de } B)}{(HLB \text{ de } A - HLB \text{ de } B)}$$
$$B = 100 - A \dots$$

Por tanto, en nuestro ejemplo:

$$A = 100(12.1 - 4.3) / (15 - 4.3) = 72.9$$

$$B = 100 - 72.9 = 27.1$$

Como el porcentaje total de la mezcla emulgente de la formulación es 5, el porcentaje de cada emulsionante será:

$$\text{Monooleato de sorbitan} \quad 5 \times 27.1 / 100 = 1.36$$

$$\text{Monooleato de sorbitan polioxietileno} \quad 5 - 1.36 = 3.64$$

En las series de emulsiones de prueba se puede evaluar la estabilidad, basado en el hecho de que el grado de corte o separación se encuentra en el mínimo con un valor óptimo de HLB. En caso de que varias series muestren una estabilidad igualmente buena o igualmente mala y no se pueda elegir un valor adecuado de HLB, la concentración total de emulgentes se puede aumentar o reducir, respectivamente, y repetirse la fabricación de la serie.

Una vez determinado el mejor valor de HLB para un par de emulgentes, se puede usar para evaluar la idoneidad de otras mezclas emulgentes que pueden dar una mejor emulsión que la que contiene el emulgente usado para los ensayos iniciales<sup>8</sup>.

#### **4.4 Excipientes para cremas**

**Principios activos.** Los principios activos ejercen los efectos locales, la formulación puede o no contenerlo<sup>2</sup>.

---

**Agentes viscosantes.** Los agentes viscosantes tales como: avicel, carboximetil celulosa sódica, metil celulosa, carbopoles, alginatos, gomas naturales, entre otros; particularmente en emulsiones Ac/Ag estabilizan la emulsión, evitando la coalescencia, por lo que actúan como estabilizadores<sup>2</sup>.

**Fase oleosa.** Los aceites se usan como vehículos del principio activo, el tipo de aceite usado puede afectar la viscosidad y el transporte del fármaco hacia el interior de la piel. Algunos de los más utilizados son la parafina líquida, parafina dura, parafina blanda. Los que modifican la capacidad de la emulsión de formar una película sobre la piel son la cera de abeja, cera de carnauba o alcoholes grasos superiores. En otras ocasiones, la fase oleosa ejerce una función de disolvente transportador de principios activos liposolubles, perfumes, esencias, y/o actúa como agente de limpieza emulsificando las impurezas cutáneas<sup>2, 8</sup>.

**Fase acuosa.** Las bases solubles en agua, contienen los componentes solubles en agua y comúnmente son llamadas “sin grasa” debido a la ausencia de cualquier material oleaginoso, ejemplo el polietilenglicol<sup>28</sup>.

**Emulsificantes.** Tienen estructura anfófica, contienen en su molécula una parte lipofílica o hidrofóbica y otra hidrofílica o lipofóbica, la parte lipofílica de la sustancia tensioactiva tiene la tendencia a disolverse en la fase oleosa y la parte hidrofílica en la fase acuosa. En general poseen una estructura de cadena larga, la parte lipofílica consta frecuentemente de cadenas hidrocarbonadas saturadas de estructura simétrica cuyas cargas eléctricas hacia fuera son “neutras”, esta parte se denomina por tanto apolar<sup>29</sup>.

Se clasifican en cuatro categorías principales en función de la naturaleza de la carga transportada por la parte hidrófila del surfactante: aniónicos, catiónicos, no iónicos, anfóicos y emulsionantes insolubles<sup>31</sup>.

- 
- a) Los tensioactivos aniónicos están cargados negativamente en una solución acuosa, ampliamente utilizados debido a su costo y rendimiento. Es necesario prestar atención al pH del medio de dispersión y la presencia de metales multivalentes. Ejemplos son el lauril sulfato de sodio, el estearato sódico, el oleato de calcio, el estearato de zinc, el estearato de trietanolamina, y la goma arábica<sup>29, 31</sup>.
- b) Los tensioactivos catiónicos están cargados positivamente en una solución acuosa. Debido a su acción bactericida, son ampliamente utilizados para otras aplicaciones tales como: conservadores, la esterilización de las superficies contaminadas y en emulsiones. Un ejemplo es el cloruro de benzalconio<sup>29, 31</sup>.
- c) Tensioactivos no iónicos consisten en un grupo - (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub> OH u-OH como grupo hidrófilo y exhiben una variedad de balances (HLB) hidrófilos-lipófilos que estabilizan las emulsiones Ac/Ag o Ag/Ac. Por su naturaleza neutra, son menos sensibles a los cambios en el pH del medio. Producen un HLB igual de equilibrado de dos tensioactivos no iónicos: uno hidrofílico y otro hidrofóbico. Ejemplos de estos son: los alcoholes de lanolina, el monoesterato de glicerol y el monooleato de glicerol<sup>29, 31</sup>.
- d) Tensioactivos anfóteros poseen tanto grupos catiónicos y aniónicos en la misma molécula y son dependientes del pH del medio. Ejemplos la lecitina y la gelatina<sup>29, 31</sup>.
- e) Emulsionantes insolubles, se acumulan en la interfase y rodean las esferillas de emulsión con una capa de polvo, estabilizando mecánicamente la emulsión. Ejemplos de ellos son: la bentoína, silicato de magnesio y el hidróxido de aluminio<sup>29</sup>.

**Conservadores.** Las características deseables de un conservador son: tener un amplio espectro frente a bacterias, levaduras y hongos, tener una actividad bactericida

---

preferentemente a bacteriostática, no debe ser tóxico, irritante o sensibilizante, poseer una hidrosolubilidad alta, ser compatible con los componentes de la formulación y el envase, tener estabilidad y eficacia en un intervalo amplio de pH y temperatura, ser inodoro e incoloro<sup>8</sup>.

**Preparaciones amortiguadoras.** Mantienen la estabilidad química, controlan la tonicidad y garantizan la compatibilidad fisiológica. No obstante, la adición de electrólitos puede tener efectos sobre la estabilidad física de las emulsiones.

**Humectantes.** Glicerol, poli etilenglicol y propilenglicol se pueden incorporar en una concentración en torno al 5%. Se usan para impedir que el producto se seque después de su aplicación sobre la piel, en una emulsión para reducir la evaporación de agua, ya sea en el producto envasado cuando se retira el cierre o de la superficie de la piel después de su aplicación.

**Antioxidantes.** Antes de incluir un antioxidante en formulaciones de emulsión, es esencial garantizar que su uso no está restringido en el país en que se desee vender el producto. El BHT se recomienda como alternativa a tocoferol en una concentración de 10 ppm para estabilizar la parafina líquida. La eficiencia de un antioxidante dependerá de muchos factores (compatibilidad con otros componentes, coeficiente de partición aceite/agua, grado de solubilización dentro de las micelas del emulgente y adsorción sobre el envase y su cierre).

**Aromatizantes, colorantes y perfumes.** Los componentes volátiles (aromatizantes y perfumes), se añaden después de que la crema se ha enfriado, deben ser suficientemente líquidos como para permitir la mezcla adecuada. Los componentes que pueden influir en la estabilidad física de la emulsión, como las soluciones alcohólicas o los electrólitos, requieren la dilución máxima posible antes de añadirlos lentamente y con una mezcla constante pues pueden influir en el grado de floculación.



---

Puede ocurrir la adsorción de estos materiales en las superficies de la fase dispersa. Pueden alterar las características físicas de las emulsiones<sup>8</sup>.

#### **4.5 *Proceso de fabricación de las cremas***

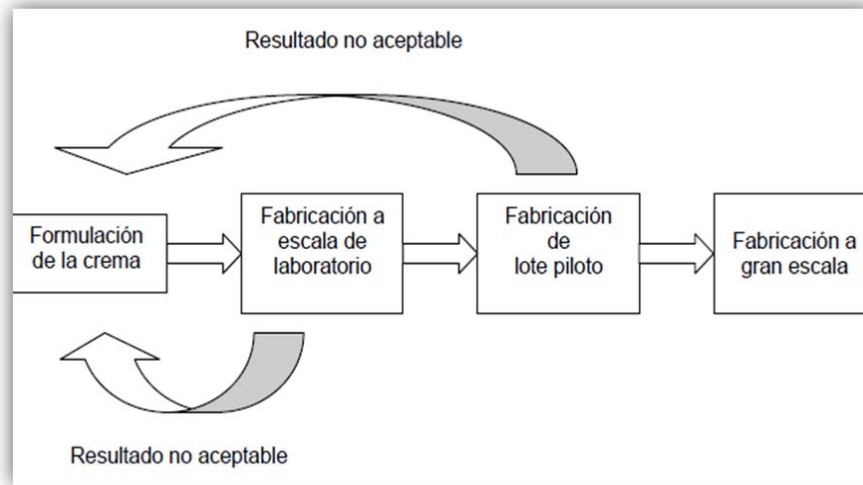
El proceso de fabricación de una crema se divide en cuatro fases que van desde la formulación en el laboratorio hasta el proceso industrial.

**Primera fase (formulación):** en esta fase se formula la crema que se va a fabricar (el tipo de emulsión que deseamos obtener), ha de tener en cuenta todos los componentes y principios activos de acuerdo con el efecto que se desea que produzca. Se separan los componentes según sea su fase de incorporación y se definen las cantidades a utilizarse de cada uno.

**Segunda fase (fabricación a escala de laboratorio):** se fabrica la crema a escala de laboratorio, no se obtienen más que unos pocos kilos de crema. El equipo de fabricación en un laboratorio consta de materiales muy diversos, desde equipos de compactos muy modernos hasta pequeños agitadores. Además de equipo para calentamiento, separación y mezclado de fases.

**Tercera fase (fabricación lote piloto):** posteriormente a ajustar y obtener la fórmula deseada con los resultados esperados se continúa con la fabricación de un lote piloto de pequeña escala (aproximadamente 50 kg). Con este lote se verifica el comportamiento exacto del escalonamiento.

**Cuarta fase (fabricación a gran escala):** cuando los resultados son favorables en la fabricación del lote piloto, se procede a fabricar a gran escala en la planta de producción con lotes discontinuos de 500 – 1000 kg<sup>32</sup>.



**Figura 6.** Proceso de fabricación de una crema<sup>32</sup>.

Cuanto menores sean los glóbulos de la fase dispersa, más lenta será la velocidad de corte. El tamaño de estos glóbulos puede afectar la viscosidad del producto, las mejores emulsiones con respecto a la estabilidad física y textura muestran un diámetro globular medio entre  $0.5$  y  $2.5 \mu\text{m}$ <sup>8</sup>.

#### **4.5.1 Preparación de cremas**

Pueden prepararse mediante 4 métodos principales.

- a) **Adición de la fase interna a la fase externa:** si la fase externa es agua y la fase interna aceite, las sustancias hidrosolubles se disuelven en agua y las sustancias liposolubles se mezclan completamente en el aceite. La mezcla oleosa se agrega en fracciones a la preparación acuosa agitando constantemente. No se mezcla toda el agua con el agente emulsificante hasta que se forme la emulsión primaria con el aceite; después se agrega el agua restante.
  
- b) **Adición de la fase externa a la fase interna:** utilizando una crema Ag/Ac como ejemplo, el agregado de agua (fase externa) al aceite (fase interna) promueve la formación de una crema Ac/Ag debido al predominio de la fase oleosa. Después del agregado adicional de agua debe producirse la inversión de la fase para

---

formar una crema Ag/Ac. Este método es útil y exitoso cuando agentes como la goma arábica, tragacanto o la metilcelulosa se mezclan en primer lugar con el aceite, lo que permite la dispersión sin humidificación.

**c) Mezcla de las dos fases después de calentar cada uno.** Este método se utiliza con ceras u otras sustancias que requieran fusión. Los agentes emulsificantes liposolubles, aceites y ceras se fusionan y se mezclan completamente. Los componentes hidrosolubles disueltos en agua se calientan a una temperatura ligeramente mayor que la de la fase oleosa. Luego se mezclan las dos fases y se revuelve hasta que la mezcla se enfríe. La solución acuosa se agrega a la mezcla oleosa, aunque esto no es imprescindible. Se utiliza a menudo en la preparación de ungüentos y cremas.

**d) Adición alterna de las dos fases al agente emulsificante.** Si se prepara una crema Ac/Ag se agrega una fracción de aceite a todos los agentes emulsificantes liposolubles mientras se remueve y luego se agrega una cantidad igual de agua que contiene a todos los agentes emulsificantes hidrosolubles revolviendo hasta que se forme la crema. Posteriormente se agregan en forma alternada fracciones de aceite y agua hasta la formación del producto final. La alta concentración de agente emulsificante en la emulsión original facilita la emulsificación inicial y la gran viscosidad aporta una acción de corte efectiva que determina la formación de pequeñas gotitas en la emulsión<sup>27</sup>.

#### ***4.5.2 Equipos utilizados en la fabricación***

La elección del equipo adecuado para la emulsificación depende principalmente de la intensidad de cizallamiento requerida para producir el tamaño de partículas óptimo. Otras consideraciones incluyen el volumen y viscosidad de la emulsión y la tensión interfacial entre el aceite y el agua. Los parámetros que deben ser controlados son la temperatura y la velocidad de agitación<sup>8</sup>.

El cuadro 3 muestra los equipos para fabricación de cremas.

**Cuadro 3.** Equipo para fabricación de cremas<sup>32</sup>.

|  |   |
|--|---|
| <p><b>Marmita</b></p>                  | <p>Recipiente de acero inoxidable que funde la fase grasa de la emulsión. El calor es mediante un encamisado del equipo (doble cámara) por donde circula calefacción (agua o vapor), acompañado de un agitador para mejorar la transferencia de calor entre la fase grasosa en el interior del tanque y el vapor que circula por la doble cámara, debe ir cubierto con un material aislante térmico. Se debe evitar la agitación para que las materias primas sólidas no queden adheridas a las aspas del agitador.</p>   |
| <p><b>Agitador</b></p>                 | <p>De velocidad variable. El rango recomendado es de 30–40 rpm al inicio, después se debe incrementar a 60–100 rpm. La agitación hace que el calentamiento sea homogéneo. Entre los agitadores utilizados: <b>a) agitadores rotatorios de paleta:</b> hoja plana sujeta a un eje rotatorio. Los más usuales son los de 2 ó 4 hojas, con forma de reja para líquidos más viscosos, agitadores de ancla, con paletas para limpiar las paredes del tanque y agitadores de múltiples palas rotando unas en sentido opuesto a las otras. <b>b) agitadores rotatorio de hélice:</b> de hojas cortas, girando a gran velocidad. Producen corrientes longitudinales y rotatorias intensas. Para evitar remolinos se monta descentrada respecto al centro del depósito y el eje formando. Se utilizan para líquidos inmiscibles, soluciones muy concentradas y emulsiones.</p> |
| <p><b>Mezclador / emulsionador</b></p> | <p>De acero inoxidable lleva a cabo la emulsificación de la mezcla de las dos fases. Similar a la marmita, además de circular vapor por la camisa, circula agua para enfriar la emulsión. El mezclador está diseñado para aguantar la presión exterior (la de la camisa de vapor) como presión interior y vacío. La velocidad de agitación ha de ser variable.</p>  |
| <p><b>Mezclador planetario</b></p>     | <p>En el interior de un tanque de mezclado planetario hay uno o más elementos con sus respectivos ejes que describen movimientos circulares y que a su vez estos elementos rotan sobre ellos mismos. Los bordes externos de los elementos mezcladores describen un camino epicicloidal en su recorrido próximo a la pared del tanque. La transmisión planetaria consigue que los elementos mezcladores se muevan en una órbita y que roten, a mayor velocidad, sobre sus ejes</p>   |
| <p><b>Mezclador de Ancora</b></p>      | <p>Consta de una pala adaptada a la forma de las paredes del tanque, que rasca la superficie. Útiles para prevenir que se depositen sólidos sobre una superficie de transmisión de calor, no son buenos mezcladores. Operan conjuntamente con un agitador de alta velocidad que gira en sentido contrario.</p>  |
| <p><b>Homogenizador</b></p>            | <p>Encargados del proceso de homogenización. Reducen el tamaño de las gotas de la fase interna, para ello se hace atravesar la emulsión bruta a gran velocidad a través de una abertura estrecha.</p>   |
| <p><b>Tanque de descarga</b></p>       | <p>Recoge la crema y la mantiene durante el tiempo previo a ser envasada. Debe ser desinfectado para evitar contaminación en la crema, la válvula de descarga ha de tener suficiente diámetro por las diferentes viscosidades que puede presentar este tipo de producto.</p>  |

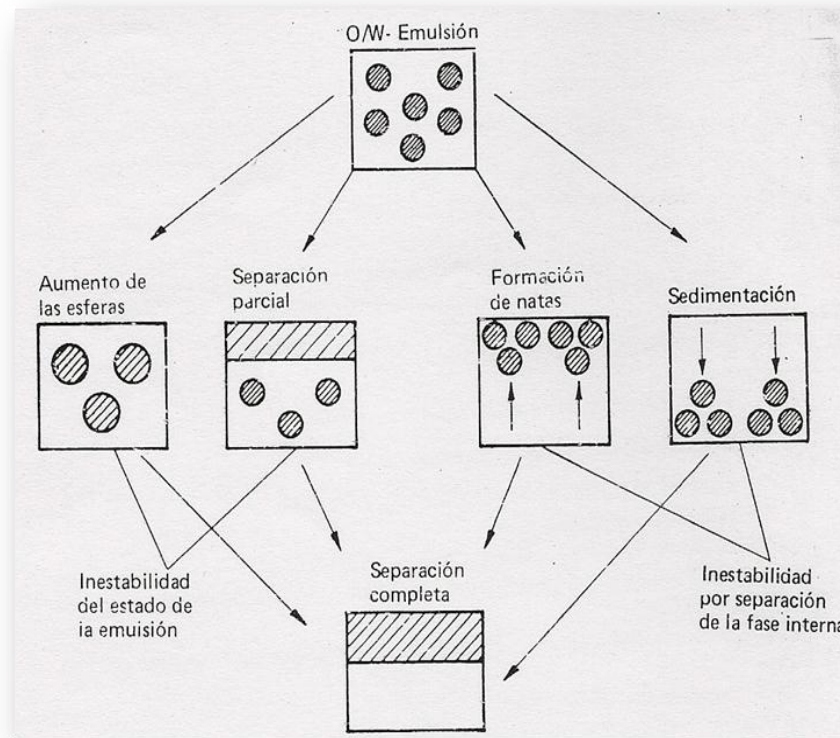
---

Es importante garantizar que los métodos de fabricación desarrollados en una escala de laboratorio pueden ampliarse fácilmente a una producción a gran escala y sin ningún cambio en la calidad del producto<sup>8</sup>.

#### **4.6 Estabilidad de las cremas**

En la obtención de una crema, la división y el reparto de la fase interna se alcanzan por medio de energía mecánica. La división debe realizarse si es posible en gotitas de pequeño diámetro. El reparto debe conducir a una homogeneidad lo más completa posible<sup>29</sup>.

El proceso de la inestabilidad de las cremas suele ocurrir mediante la combinación de los 4 posibles procesos de inestabilidad descritos en la figura 7, los cuales pueden suceder simultáneamente a diferentes velocidades. Dos de los procesos posteriormente citados se suelen acoplar. Por ejemplo, las velocidades de flotación en las emulsiones diluidas son más rápidas en sistemas floculados que en los no floculados debido al aumento del tamaño de partícula flotante en el primer caso<sup>33</sup>.



**Figura 7.** Representación de las posibles inestabilidades en una crema<sup>29</sup>.

**1.- Cremado/sedimentación.** Causado por la acción de la gravedad y produce un gradiente vertical de concentración de las gotas sin variar la distribución del tamaño de las mismas. Para las emulsiones Ac/Ag, las gotas de aceite son menos densas que la fase continua y acuosa y por lo tanto principalmente ocurre el “creaming”. Para una gota de emulsión aislada, la velocidad de “creaming”/sedimentación ( $v$ ) es definida por:

$$v = 2a^2 \frac{(\rho_0 - \rho)g}{9\eta}$$

Siendo la  $a$  el radio de la gota,  $P_0$  y  $P$  las densidades de las fases continuas y dispersas respectivamente,  $g$  la aceleración debido a la gravedad y  $\eta$  la viscosidad absoluta de la fase continua.

---

**2.- Floculación.** Es la adhesión de las gotas sin fusionarse y no existe una variación en la distribución de tamaño de gotas, es controlado por un equilibrio global entre las fuerzas de atracción electrostáticas de Van der Waals, y repulsivas de tipo estéricas y de hidratación. La predicción y control de la floculación mediante la adición de agentes tensioactivos iónicos y electrolitos a emulsiones estabilizadas por tensioactivos no iónicos es posible.

**3.- Coalescencia.** Es la fusión de gotas para crear unas gotas más grandes con la eliminación de parte de la inter-fase líquido/líquido, es irreversible y requeriría un aporte extra de energía para restablecer la distribución de tamaño de partícula original. Se cree que la coalescencia está relacionada con la curvatura preferida y con la rigidez de la capa de tensioactivo que estabiliza la emulsión.

**4.- Engrosamiento de gotas (Ostwald ripening).** Es el crecimiento de las gotas más grandes a costa de las más pequeñas hasta que éstas últimas prácticamente desaparecen. Este proceso ocurre a una velocidad que es función de la solubilidad de la fase dispersa en la fase continua y se debe a que la presión interna de las gotas (presión de Laplace) es mayor en las gotas más pequeñas. La ecuación que define la velocidad de engrosamiento de las gotas dispersas es:

$$\omega = \frac{da_c^3}{dt} = \frac{8c(\infty)\gamma DV_m}{9RT} f(\phi)$$

Siendo  $t$  el tiempo,  $a_c$  el radio crítico de gota, para el cual las gotas ni crecen ni se encogen y aproximadamente al valor medio del radio de las gotas,  $D$  es el coeficiente de las especies disueltas en la fase acosa,  $\gamma$  es la tensión superficial de la interface agua-aceite,  $V_m$  es el volumen molar del aceite,  $c(\infty)$  es la solubilidad molecular de la fase dispersa en la fase continua y  $f(\phi)$  es el factor de corrección que tiene en cuenta que la velocidad de engrosamiento es función de la fracción de volumen  $\phi$ , e igual a 1 en el límite  $\phi \rightarrow 0$ ,  $R$  es la constante de gases y  $T$  la temperatura absoluta. Experimentalmente

---

$\omega$  se determina a partir de la pendiente de la recta que se obtiene al representar  $a_c^3$  frente al tiempo<sup>33</sup>.

#### **4.7 Controles de calidad para las cremas**

Las formas farmacéuticas de administración tópica, deberán ser formuladas, manufacturadas, y acondicionadas de tal forma cumplan con los estándares generales de estabilidad física y química, así como estar libres de contaminantes. Los análisis a evaluar, de acuerdo a la NOM-R-050/2-1981<sup>34</sup> señalados para formas farmacéuticas semisólidas de uso tópico o cremas, se enumeran en el cuadro 4.

**Cuadro 4.** Pruebas de acuerdo a NOM-R-050/2 1981<sup>34</sup>.

---

|                                |
|--------------------------------|
| Descripción                    |
| Ensayos de identidad           |
| Peso neto promedio             |
| Variación de peso              |
| pH                             |
| Rancidez                       |
| Homogeneidad                   |
| Densidad                       |
| Limites microbianos            |
| Penetrabilidad                 |
| Irritabilidad en piel          |
| Valoración del p.a. en %, en g |
| Conservación                   |
| Índice de dispersión           |
| Viscosidad                     |

---



---

## **5 *Preformulación y formulación***

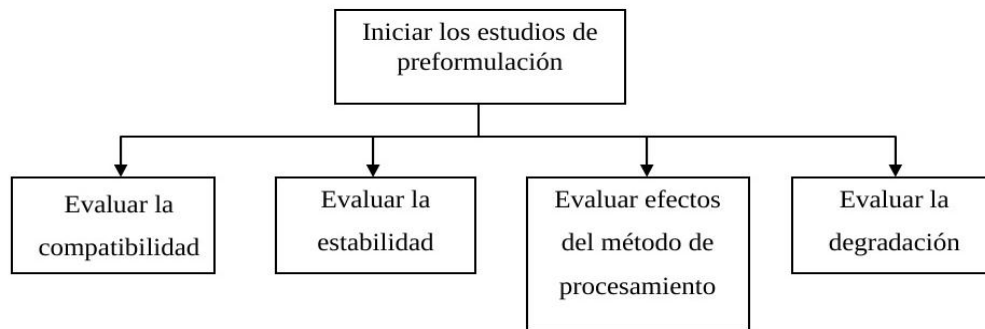
Las pruebas de preformulación abarcan todos los estudios promulgados de un nuevo fármaco, con el fin de producir información útil para la posterior formulación de una forma farmacéutica de dosificación estable y farmacéuticamente adecuado. Aportan información esencial y útil en el diseño de la evaluación de preformulación de un nuevo medicamento. El objetivo de la fase de preformulación es la cuantificación de las propiedades físico-químicas que ayudarán en el desarrollo de una formulación estable, segura y eficaz con la máxima biodisponibilidad<sup>8, 25</sup>.

La empresa tiene la responsabilidad de evaluar la estabilidad de sus productos, antes de ponerlos a disposición del consumo, es un requisito fundamental para la calidad y seguridad de los mismos. Productos expuestos para el consumo que presenten problemas de estabilidad organoléptica, físico-química y/o microbiológica, además de incumplir los requisitos técnicos de calidad pueden colocar en riesgo la salud del consumidor, configurando infracción sanitaria<sup>35</sup>.

Lamentablemente, es frecuente que los nuevos fármacos se seleccionen para su desarrollo sin los datos de preformulación adecuados; por lo que, en el proceso de desarrollo surgen problemas relacionados con la estabilidad, la solubilidad y la biodisponibilidad que podrían haberse evitado o modificado si los datos de preformulación hubiesen sido considerados en el proceso de selección del fármaco. Por lo tanto, para poder optimizar la eficacia de los productos farmacéuticos es necesaria una comprensión cabal de las propiedades físicoquímicas y mecánicas del fármaco antes de incorporarlas en la fórmula de productos farmacéuticos<sup>27</sup>.

En la figura 8, se muestran las diferentes etapas en el proceso de preformulación.

**Figura 8.** Etapas en la preformulación <sup>36</sup>.



### **5.1 Revisión bibliográfica**

Antes de iniciar los estudios de preformulación, el farmacéutico debe cumplir con los principales investigadores involucrados en el desarrollo del principio activo para obtener información sobre las propiedades conocidas del fármaco. Se debe llevar a cabo una búsqueda en la literatura para proporcionar una comprensión del mecanismo de la descomposición probable (s) y las condiciones que promueven la descomposición del fármaco<sup>8</sup>.

### **5.2 Preformulación**

Los estudios consisten en un perfil de estabilidad en relación al pH, de solubilidad en relación al pH, evaluación de polimorfismos, partición, disolución, tamaño y forma de los cristales, y compatibilidad con los excipientes a utilizar en la formulación. El método analítico de elección típico es cromatografía líquida de alto rendimiento. Puede usarse la CCF para saber si la molécula del fármaco se degrada<sup>27</sup>.

Se utilizan condiciones extremas (calor, luz, humedad) para promover la degradación del fármaco evaluado, con el fin de identificar y cuantificar el mecanismo de degradación, los productos de degradación deben ser identificados y aislados en el proceso cromatográfico. A medida que progresan los estudios de preformulación, la información recolectada se analiza y se comunica a los farmacéuticos en el área de desarrollo, en donde el formulador utiliza esta información para el desarrollo de formas farmacéuticas<sup>27</sup>.

Los protocolos experimentales utilizados en la preformulación para confirmar la estabilidad del fármaco, deben realizarse tanto en solución como en estado sólido, ya que el fármaco (sal) se podrá utilizar en forma de inyecciones o de cápsulas<sup>8</sup>.

- a) Caracterización fisicoquímica:** en la caracterización física se busca describir cualidades organolépticas (punto de fusión o ebullición, comportamientos termodinámicos) aprovechables para el desarrollo de la formulación, como el comportamientos al ambiente (higroscopicidad o deliquesencia), evaporación, sublimación, cristalinidad, polimorfismo, hidratos, solvatos y solubilidad. La caracterización química describe: estructura química (ácido, alcohol, éter), comportamiento iónico, estudio primario de descomposición, impurezas presentes, especificaciones iniciales, ensayos y métodos analíticos<sup>36</sup>.

En el cuadro número 5 se muestran la caracterización en la etapa de preformulación.

**Cuadro 5.** Caracterización de un fármaco en la preformulación<sup>8</sup>.

| <b>Prueba</b>                    | <b>Método/función/caracterización</b>      |
|----------------------------------|--|
| Espectroscopia                   | Ensayo simple con UV                       |
| Solubilidad                      | Solubilidad de fases, pureza               |
| Acuosa                           | Solubilidad intrínseca, efectos del pH     |
| pK <sub>a</sub>                  | Control de solubilidad, formación de sales |
| Sales                            | Solubilidad, higroscopicidad, estabilidad  |
| Disolventes                      | Vehículos, extracción                      |
| Coefficiente de partición        | Liofilia, actividad de la estructura       |
| Disolución                       | Biofarmacia                                |
| Punto de fusión                  | CDB: polimorfismo, hidratos, solvatos      |
| Desarrollo del ensayo            | UV, TLC, HPLC                              |
| Estabilidad                      | Térmica, hidrólisis, oxidación,            |
| Microscopía                      | Morfología, tamaño de las partículas       |
| Flujo del polvo                  | Presentación en comprimidos y cápsulas     |
| Densidad interna                 |  |
| Ángulo de reposo                 |  |
| Propiedades de compresión        | Formación de comprimidos y cápsulas        |
| Compatibilidad con el excipiente | Elección del excipiente                    |

**b) Estabilidad del fármaco:** mediante los estudios primarios se permite evaluar la estabilidad a través de los tipos y mecanismos de descomposición (hidrólisis, solvólisis, oxidación, reducción, racemización, epimeración, entre otros). Investigando la estabilidad intrínseca del fármaco es posible recomendar métodos de formulación e indicar los tipos de excipientes, los aditivos protectores específicos y el envasado más adecuados para proteger la integridad del fármaco y el producto<sup>8,36</sup>.

En el cuadro número 6 se muestran las condiciones de estrés utilizadas para evaluar la estabilidad en la preformulación.

**Cuadro 6.** Condiciones de estrés que se utilizan para valorar la estabilidad en la preformulación<sup>8</sup>.

| <b>Prueba</b>          | <b>Condiciones</b>   |
|------------------------|--|
| <b>Sólido</b>          |  |
| Calor (° C)            | 4, 20, 30, 40, 40/75% de HR, 50 y 75                                 |
| Captación de humedad   | 30, 45, 60, 75 y 90% de HR a la TA <sup>a, b</sup>                   |
| Tensión física         | Molino de bolas  |
| <b>Solución acuosa</b> |  |
| pH                     | 1, 3, 5, 7, 9 y 11 a la TA y a 37 ° C. Reflujo en HCl 1 M y NaOH 1 M |
| Luz <sup>c</sup>       | UV (254 y 366 nm) y visible<br>(ventana orientada al sur) a la TA    |
| Oxidación <sup>c</sup> | Mezclar con oxígeno a la TA; la luz UV puede acelerar la degradación |

<sup>a</sup> TA es la temperatura ambiente de la habitación. Puede oscilar entre 15 y 25 ° C.

<sup>b</sup> Soluciones saturadas de MgBr<sub>2</sub>, KN<sub>0</sub><sub>2</sub>, NaBr, NaCl y KN<sub>0</sub><sub>3</sub>, respectivamente.

<sup>c</sup> Al pH de máxima estabilidad en solución acuosa simple.

---

c) **Caracterización farmacológica:** consiste en investigar y verificar la actividad farmacológica del fármaco en animales, y en adelantar los estudios primarios de farmacodinamia, toxicidad y valor del potencial terapéutico<sup>36</sup>.

d) **Interacción entre los componentes de la formulación (compatibilidad):** son reacciones químicas indeseables que pueden ocurrir entre componentes de la formulación anulando o alterando su actividad. Esta prueba se realiza con el fin de determinar una lista de excipientes que pueden utilizarse de manera sistemática en las formas farmacéuticas finales<sup>8, 27, 36</sup>.

Para valorar las interacciones fármaco-excipiente durante la preformulación se necesitan 5 mg de fármaco en una mezcla con el excipiente, para aumentar las posibilidades de observar una posible interacción. Las mezclas deben examinarse en una atmósfera de nitrógeno para anular los efectos oxidativos y pirolíticos a una velocidad de calentamiento estandarizada (2, 5 ó 10 ° C/min) en el equipo de calorimetría diferencial de barrido, dentro de un intervalo de temperatura<sup>8, 27, 36</sup>.

### **5.3 Formulación**

Consiste en la mezcla de componentes para formar un producto específico. La etapa de formulación se divide en dos actividades:

**1.- Diseño de medicamentos:** las actividades desarrolladas en esta etapa comprenden la evaluación de los estudios de preformulación, selección del sistema de entrega del fármaco, selección de los excipientes, selección del método de fabricación, estudios de evaluación del escalamiento del proceso de manufactura, selección y ubicación de controles de proceso, selección de envase, cierre y empaque, desarrollo de estudios finales de estabilidad para determinar la vida útil probable y las condiciones de almacenamiento, y por último, el desarrollo de la fórmula maestra<sup>36</sup>.

---

**2.- Formulación de medicamentos:** debe procurar el empleo del menor número de componentes posibles y permitir la obtención del mejor costo/efectividad del fármaco porque entre mayor sea el número de componentes, mayor es la probabilidad de incompatibilidades o manifestaciones de inestabilidad y mayor el costo por la adición de posibles etapas innecesarias al proceso de fabricación. Dentro de esta etapa se definen los aditivos, correctivos e intermedios que le confieren las propiedades fisicoquímicas a la forma farmacéutica. Otras actividades desarrolladas en esta etapa son: caracterización del proceso de manufactura, caracterización de la forma de presentación, estabilidad final y biodisponibilidad<sup>36</sup>.

Adicionalmente a lo antes mencionado, se debe considerar:

**a) El control de calidad** debe desarrollarse durante toda la línea de producción de medicamentos; todos los medicamentos deben pasar por diversas pruebas de calidad en las cuales se evalúa su consistencia, composición química, dureza, viscosidad, etc., con el fin de determinar su correspondencia con la formulación aprobada y registrada por los laboratorios. Los medicamentos rechazados deben incinerarse o triturarse por completo. Sin embargo, la calidad no obedece meramente a un proceso de control sino que trabaja con una “filosofía de aseguramiento de la calidad” o “de construcción de la calidad” en cada una de las etapas involucradas, desde el proceso de investigación y desarrollo, el escalonamiento y la elaboración a escala industrial de un medicamento<sup>36</sup>.

**b) Métodos de procesamiento:** determinan los efectos de los métodos de procesamiento sobre las propiedades físicas y químicas del fármaco<sup>36</sup>.

Por último, el éxito en la formulación de un preparado farmacéutico depende de una cuidadosa selección de los excipientes para facilitar la administración, conseguir una liberación, una biodisponibilidad mantenidas y proteger el fármaco de la degradación. Se puede recurrir al análisis térmico para investigar y predecir las interacciones

---

fisicoquímicas entre los componentes de un preparado y, por consiguiente escoger unos excipientes apropiados y compatibles químicamente<sup>8</sup>.

#### **5.4 Acondicionamiento final de medicamentos**

Las etapas de preformulación y formulación afectan las operaciones que conforman el acondicionamiento final de un medicamento. La adecuación de los granéles elaborados a los materiales de envase y empaque incluye las actividades de preparación de los recipientes, cierres, tapas y empaques; en algunos casos también son necesarias actividades de lavado y secado. Los factores que pueden ser adversos para la estabilidad de un principio activo o un medicamento, deben ser tomados en cuenta en la selección del contenedor y el procedimiento para ubicar el producto en el mismo<sup>36</sup>.

La interacción entre los componentes de la formulación y el material de acondicionamiento son las alteraciones químicas que pueden acarrear modificación a nivel fisicoquímico entre el material de acondicionamiento y los componentes de la formulación<sup>8, 35</sup>.

La preparación de áreas de envase y empaque y el grado de exigencia y/o asepsia total de esta actividad dependen fundamentalmente de los requerimientos del producto. El desarrollo del proceso de envase, cierre y empaque debe ser permanentemente supervisado por los riesgos que tiene; posteriormente se procede al marcado y etiquetado del producto y por último a su embalaje y almacenamiento<sup>36</sup>.

#### **5.5 Estudios de ciclaje**

Este estudio proporciona evidencia acerca de la inestabilidad de medicamentos cuando no hay pruebas isotérmicas disponibles. Es muy útil para el farmacéutico dentro de la gama de pruebas disponibles sobre evaluación de la estabilidad, usada en el desarrollo del producto pero no para pruebas de rutina del mismo.

---

El estudio debe diseñarse basándose en el conocimiento del producto y simulando las condiciones de almacenamiento en el mercado. El período del ciclo preferido es de 24 horas, debido a que esta es la duración de un día, y a que los productos farmacéuticos comercializados probablemente experimentarían dicho ciclo durante el almacenamiento. Se propone que la temperatura máxima y mínima para las pruebas de ciclado se seleccionen de acuerdo al producto y tomando en cuenta factores tales como la temperatura de almacenamiento recomendada para el producto y las propiedades específicas de degradación química y física. También se recomienda que la prueba cubra alrededor de 20 ciclos<sup>37</sup>.



---

## ***II. Planteamiento del problema***

El acné incluye un grupo de lesiones que afectan las glándulas sebáceas, los folículos pilosos y el tejido circundante. El acné vulgaris afecta aproximadamente al 80% de las personas entre los 11 y 30 años. Tiene gran impacto psicológico, desencadenando muchas veces alteraciones de la conducta. Algunos estudios encuentran niveles de problemas sociales y emocionales comparables a la población con enfermedades crónicas discapacitantes, como artritis y epilepsia y que tan solo un tercio de los afectados buscan atención médica adecuada; de ellos el 74% demora más de un año en consultar. En el contexto de una conciencia social que apuesta fuerte por la estética y con posibilidades terapéuticas cada día más novedosas y eficaces; exige una actitud menos pasiva por parte de los facultativos en su tratamiento.

A bajas concentraciones los alfa-hidroxiácidos (no más del 10%), actúan como ácidos débiles, debilitando las uniones intercelulares de las capas más externas de la piel, favoreciendo la renovación celular y así permitiendo un aspecto más juvenil a la piel mejorando la textura con atenuación de arrugas finas y de manchas pigmentarias. En tratamientos de exfoliación química (peelings) se usan frecuentemente como coadyuvantes a concentraciones de 25% al 70%.

En la actualidad, no se cuenta en el mercado una crema de ácido láctico al 10% indicada para el uso en acné, solo presentaciones comerciales cosméticas, son LACTIBON PH 3.5<sup>®</sup> y LACTIBON<sup>®</sup> BARRA para el tratamiento del acné.

Dentro de la práctica profesional del Químico Farmacéutico se encuentra el campo de la formulación de productos nuevos, los cuales deben ser garantizados en cuanto a actividad terapéutica y calidad del producto terminado.

---

En el presente trabajo, se realizó una crema de ácido láctico por las propiedades queratolíticas, bactericidas, hidratantes y estimulantes de la regeneración cutánea que presenta dicho ácido. Se optó por esta forma farmacéutica debido a que en una crema se pueden incluir principios activos tanto hidrosolubles como liposolubles y así lograr una liberación óptima del principio activo al encontrarse éste disuelto en la fase continua de la crema, además de que tienen una amplia aceptación por los consumidores debido a que se extienden con facilidad y uniformemente sobre la piel, son dermófilas y producen a menudo un efecto refrescante muy agradable. Se realizaron los correspondientes estudios de preformulación y formulación al ácido láctico, con el fin de obtener una crema que cumpla con los parámetros de calidad física, química y microbiológica para ser utilizada en el tratamiento alternativo del acné vulgaris.

---

### ***III. Objetivo general***

Realizar estudios de preformulación y formulación que permitan establecer los excipientes y método de fabricación más adecuado para la obtención de una crema de ácido láctico al 10% estable y reúna los requisitos de calidad como producto alternativo en el tratamiento del acné vulgaris.

#### **Objetivos particulares**

- ❖ Determinar mediante estudios de caracterización las propiedades fisicoquímicas del ácido láctico que permitan desarrollar la formulación de la crema.
- ❖ Determinar la compatibilidad del ácido láctico con diferentes excipientes y así seleccionar los adecuados para la formulación de la crema.
- ❖ Desarrollar con base a los estudios de preformulación la crema de ácido láctico que sea estable química, física y microbiológicamente que cumpla con los criterios de calidad.
- ❖ Desarrollar el escalamiento de un lote laboratorio a un lote piloto (1000 g), y así generar una orden maestra de producción.

---

#### ***IV. Hipótesis***

Con base al estudio de preformulación-formulación, se obtendrá una crema de ácido láctico al 10% estable tanto física, química y microbiológicamente, que pueda emplearse como tratamiento alternativo del acné vulgaris y cumpla con los criterios de control de calidad atribuibles a dicha forma farmacéutica.

---

## **V. *Diseño experimental***

### **1 *Materiales***

- ✓ Vasos de precipitados
- ✓ Vasos de acero inoxidable
- ✓ Matraces Erlenmeyer
- ✓ Matraces volumétricos
- ✓ Pipetas graduadas
- ✓ Pipetas volumétricas
- ✓ Placa cuadrada de vidrio 20 cm x 20 cm
- ✓ Cajas Petri
- ✓ Probeta graduada
- ✓ Vidrio de reloj
- ✓ Portaobjetos
- ✓ Tiras de pH (0-14)
- ✓ Pipetas Pasteur
- ✓ Bureta 10 mL
- ✓ Tubos capilares

### **1.1 *Equipo***

- ✓ Parrilla de agitación y calentamiento Lab-line. Modelo 1266
- ✓ Estufa de estabilidad acelerada 40° C Marca Caisa. Modelo TN024PTR
- ✓ Estufa de estabilidad acelerada 60° C Marca Caisa. Modelo TN024PTR
- ✓ Estufa de cultivo Riossa. Modelo t-33
- ✓ Refrigerador Marca Nieto
- ✓ Autoclave Marca EVAR. Modelo EV 36
- ✓ Lámpara UV Marca Certified. Modelo UVGL-25
- ✓ Caframo Wiarnton ONT
- ✓ Picnómetro 25 mL
- ✓ Mufla Marca Ríos Rocha. Modelo 12341

---

## 1.2 *Reactivos (grado reactivo)*

- ✓ Acetato de etilo
- ✓ Ácido cítrico
- ✓ Ácido clorhídrico
- ✓ Ácido nítrico
- ✓ Ácido sulfúrico
- ✓ Ácido sulfúrico concentrado
- ✓ Agar papa dextrosa
- ✓ Agar soya tripticaseína
- ✓ Azul de bromocresol
- ✓ Azul de metileno
- ✓ Biftalato de potasio
- ✓ Cloruro de bario
- ✓ Cloruro de potasio
- ✓ Cloruro de sodio
- ✓ Dioxano
- ✓ Etanol
- ✓ Éter dietílico
- ✓ Fenolftaleína
- ✓ Fosfato dibásico de sodio
- ✓ Fosfato monobásico de potasio
- ✓ Hidróxido de calcio
- ✓ Hidróxido de potasio
- ✓ Hidróxido de sodio
- ✓ Metanol
- ✓ Peróxido de hidrógeno
- ✓ Silica gel
- ✓ Solución buffer pH 4.0
- ✓ Solución buffer pH 7.0
- ✓ Aire
- ✓ Acetileno

## 1.3 *Materias primas (grado farmacéutico)*

- ✓ Ácido Láctico 88% Lote:  
1211001759 Proveedor:  
Droguería Cosmopolita  
Caducidad: 19/Nov/2017
- ✓ Acido esteárico
- ✓ Alcohol Esteárico
- ✓ Acido benzoico
- ✓ Ácido mirístico
- ✓ Alcohol cetílico
- ✓ Butilhidroxitolueno (BHT)
- ✓ Carbopol 940
- ✓ Citrato de sodio
- ✓ Ácido etilendiamintetraacético  
(EDTA)
- ✓ Glicerina
- ✓ Lanolina etoxilada
- ✓ Lauril sulfato de sodio
- ✓ Manteca de Karité

- 
- ✓ Metilparabeno
  - ✓ Parafina
  - ✓ Propilparabeno
  - ✓ Span 60
  - ✓ Trietanolamina
  - ✓ Tween 80
  - ✓ Urea
  - ✓ Vaselina
  - ✓ Vitamina E

#### **1.4 Instrumentos**

- ✓ Potenciómetro Cole Parmer.  
Modelo 59003-20
- ✓ Balanza analítica OHAUS.  
Modelo AS-120
- ✓ Termómetro -10° C a 150° C
- ✓ Cronómetro Samsung
- ✓ Espectrofotómetro IR con  
transformador de Fourier. Perkin  
Elmer
- ✓ Espectrofotómetro de absorción  
atómica Varian. AA 1475
- ✓ Lámpara de cátodo hueco para  
calcio
- ✓ Lámpara de cátodo hueco para  
plomo
- ✓ Viscosímetro Brookfield  
Modelo LVT
- ✓ Polarímetro ATAGO. Polax-L

## 2 Diagrama de flujo

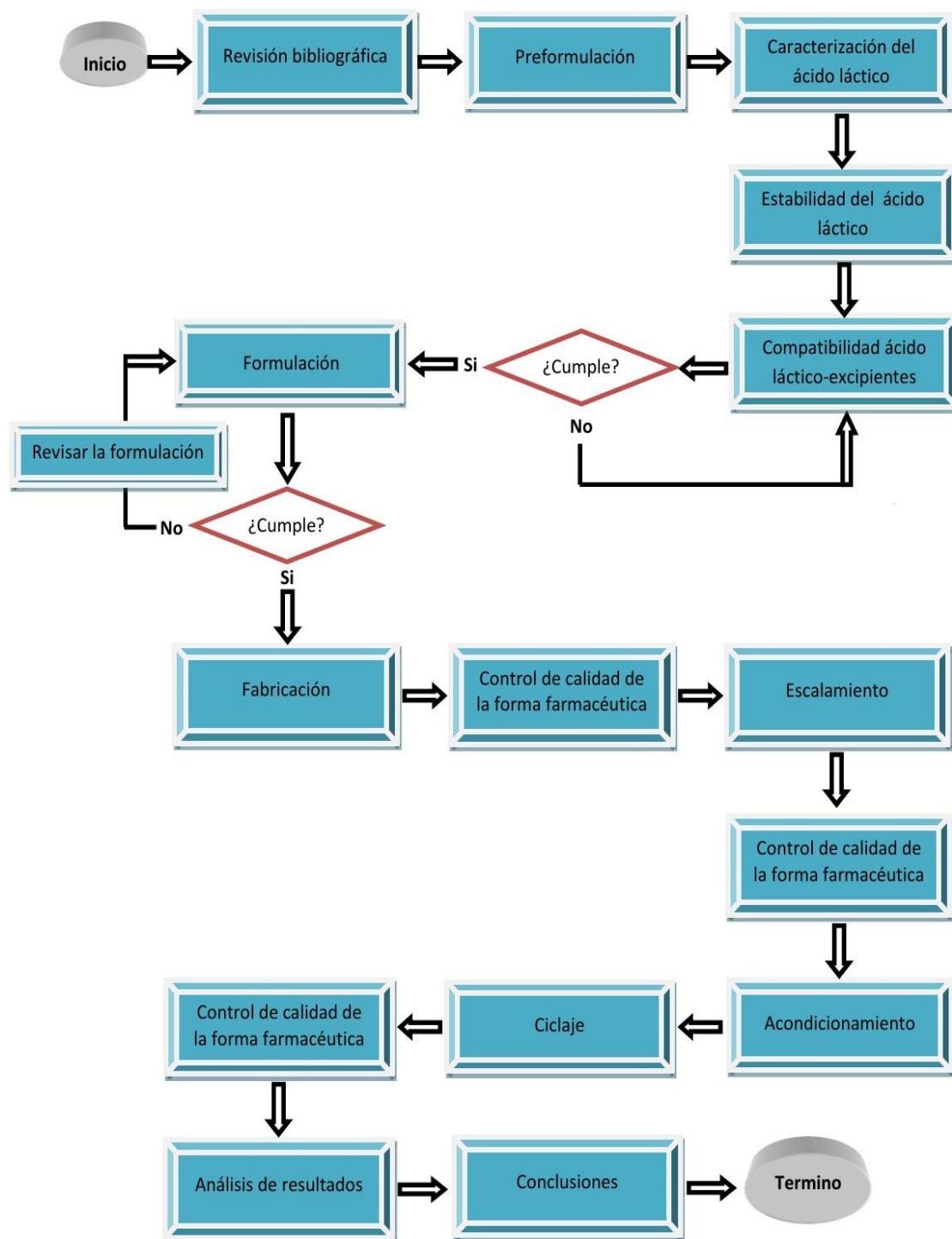


Figura 9. Metodología para el desarrollo de una crema de ácido láctico.



---

### **3 Metodología**

#### **3.1 Revisión bibliográfica**

Se consultaron distintas fuentes bibliográficas con el fin de analizar y seleccionar la información que permitió fundamentar la parte teórica y experimental del presente trabajo.

#### **3.2 Condiciones de trabajo**

Trabajar de acuerdo a los lineamientos de la NOM-059-SSA1-2013, “Buenas prácticas de fabricación de medicamentos<sup>38</sup>” y a las buenas prácticas de laboratorio.

#### **3.3 Preformulación**

##### **a) Caracterización del ácido láctico**

La caracterización del lote de ácido láctico del proveedor “Droguería Cosmopolita” se llevó a cabo tomando como base los MGA indicados en la FEUM 10<sup>a</sup> edición<sup>24</sup>. Dichas pruebas permitieron determinar las propiedades físicas y químicas del lote mencionado, comprobando que reúne las propiedades adecuadas para ser utilizado como principio activo de la forma farmacéutica. Las pruebas realizadas fueron las siguientes:

##### **✓ Descripción**

Líquido viscoso, incoloro o ligeramente amarillo, higroscópico y se descompone en lactato del ácido láctico cuando se concentra con ebullición.

Se lavó y secó una caja Petri para después colocar 50 mL de ácido láctico.

##### **✓ Densidad relativa MGA 0251<sup>24</sup>**

Para la prueba, se empleó un picnómetro para semisólidos de 25 mL de capacidad, el cual se lavó y se secó minuciosamente, antes y después de cada determinación, se trabajó en todo momento con guantes de látex para evitar adhesión de materiales que pudieran interferir en la medición.

---

Calibración del picnómetro: se obtuvo el peso del picnómetro vacío y seco, para posteriormente llenarlo con agua destilada, colocando el tapón y pesar en la balanza analítica, registrando la masa hasta la cuarta cifra decimal, trabajando a una temperatura aproximada de 25° C; obteniendo con esto la densidad del agua. Se obtiene la masa del agua de la siguiente fórmula:

$$C = B - A$$

Dónde: C= Masa del agua en gramos, B= Masa del picnómetro lleno con agua en gramos y A= Masa del picnómetro vacío en gramos.

A continuación, se procedió a llenar el picnómetro con el ácido láctico, teniendo cuidado de introducir la menor cantidad posible de aire, así como de no dejar residuos una vez terminado el llenado. Se realizaron 3 determinaciones y con los datos obtenidos se procedió a determinar la densidad relativa con la siguiente fórmula:

$$DR = (D/C)$$

Dónde: DR= Densidad relativa de la muestra, D= Masa de la muestra en gramos y C= Masa del agua en gramos.

#### ✓ **Rotación óptica MGA 0771<sup>24</sup>**

Los tubos del polarímetro se llenaron con ácido láctico evitando la formación y desprendimiento de burbujas de aire, que interfieren el paso del rayo de la luz, se ajustó el aparato a 25° C y se colocó la muestra dentro del tubo del polarímetro hasta el aforo, se registró la medición observada. Se efectuaron 5 lecturas de la rotación observada, promediándolas y posteriormente se calculó la rotación óptica con la siguiente fórmula para líquidos:

$$[\alpha]_{x=t}^l = a / I d$$

Dónde:  $\alpha$  = Rotación observada corregida, en grados, a la temperatura t, a la longitud de onda x, I = Longitud del tubo del polarímetro en decímetros, d = Densidad del líquido o

---

de la solución, a la temperatura de observación,  $m$  = Concentración de la solución expresada en gramos por cada 100 g de solución,  $c$  = Concentración de la solución expresada en gramos de la sustancia por cada 100 mL de la solución.

✓ ***Lactatos MGA 0511<sup>24</sup>***

En un tubo de ensayo limpio y seco, se colocaron 5 mL de ácido láctico previamente acidificado con 0.5 mL de ácido sulfúrico y 0.5 mL de SR permanganato de potasio, la mezcla se calentó en un mechero de bunsen hasta percibir desprendimiento de olor característico a acetaldehído.

✓ ***Valoración MGA 0991<sup>24</sup>***

Se transfirieron 2.5 mL de la ácido láctico en un matraz de 250 mL limpio y seco, agregando 50 mL de hidróxido de sodio 1 N, después la mezcla fue calentada a ebullición durante 20 minutos, posteriormente fueron agregadas 4 gotas de SI de fenolftaleína y se tituló el exceso de álcali en la solución caliente utilizando SV de ácido sulfúrico 1 N. Se realizó una determinación en blanco agregando todas las soluciones antes mencionadas excepto el ácido láctico, se efectuaron las correcciones necesarias. Cada mililitro de SV de hidróxido de sodio 1 N equivale a 90.08 mg de ácido láctico.

✓ ***pH MGA 0701<sup>24</sup>***

Se empleó un potenciómetro con un electrodo de vidrio-calomel para la realización de esta prueba. Las muestras se colocaron en vasos de precipitados de 50 mL. Antes de realizar la prueba, se procedió a la calibración del instrumento en dos puntos, el primero empleando solución amortiguadoras de pH 4 y pH 7 para el segundo punto. A continuación, se procedió a realizar las mediciones, enjuagando el electrodo con agua destilada y secándolo con papel absorbente antes y después de introducirlo en las muestras, dejando que el instrumento se estabilice durante 1 minuto antes de tomar la lectura de una muestra. Se realizaron tres lecturas de cada muestra.

---

✓ ***Espectro IR MGA 0351***<sup>24</sup>

El espectro IR de la muestra comercial de ácido láctico obtenido en película, es similar al descrito en la literatura<sup>41</sup>. La película se preparó colocando una gota de ácido láctico entre dos ventanas de bromuro de potasio, se procedió a registrar el espectro de 400 cm<sup>-1</sup> a 4000 cm<sup>-1</sup>.

✓ ***Calcio (MGA 0331, Absorción atómica con flama. Método 1)***<sup>24</sup>

Se preparó por triplicado una solución de 1 mL de ácido láctico en 25 mL de agua destilada. Se realizó una curva de referencia para calcio de 6, 8 y 10 ppm. Las lecturas de absorbancia se obtuvieron a una longitud de onda de 422.7 nm para el blanco y la muestra y se interpoló la lectura de absorbancia con el de la muestra de referencia. Se empleó una llama de aire:acetileno en un quemador de flujo laminar. La literatura nos indica no más de 200 ppm<sup>24</sup>.

✓ ***Cloruros MGA 0161***<sup>24</sup>

En un tubo de ensayo limpio y seco, se preparó una disolución de 10 mL de solución (1:100) de la muestra de ácido láctico acidulándola con unas gotas de ácido nítrico, agregando posteriormente unas gotas de SR de nitrato de plata. Se observó que no se produjera opalescencia inmediata.

✓ ***Sulfatos MGA 0861***<sup>24</sup>

10 mL de solución de la muestra de ácido láctico en agua (1:100) se colocaron en un tubo de ensayo limpio y seco, se le agregaron dos gotas de ácido clorhídrico y 1 mL de SR de cloruro de bario. Se observó que no se produjera turbidez.

✓ ***Ácido cítrico, oxálico, fosfórico o tartárico***

En un tubo de ensayo limpio y seco, se mezclaron 10 mL de solución de ácido láctico en agua (1:10) y 40 mL de SR de hidróxido de calcio, sometiendo el tubo a calentamiento en un baño de agua durante dos minutos. Se observó que no se produjera turbidez.

---

✓ **Metales pesados (Plomo, MGA 0331, Absorción atómica con flama. Método 1)<sup>24</sup>**

Se realizó una curva de referencia para plomo de 8, 10 y 12 ppm. Se obtuvo el valor de absorbancia para la muestra de ácido láctico y el blanco a una longitud de onda de 217 nm y se interpoló la lectura de absorbancia con el de la muestra de referencia. Se empleó una llama de aire:acetileno en un quemador de flujo laminar. No más de 10 ppm.

✓ **Sustancias fácilmente carbonizables MGA 0881<sup>24</sup>**

En un tubo de ensayo limpio y seco se depositó 50 mL de SR de ácido sulfúrico y 5 mL de ácido láctico. Se mantuvo el tubo a 15° C mediante un baño de agua y al cabo de 15 minutos, se observó que no se desarrolló un color oscuro en la zona de contacto de los dos ácidos.

✓ **Residuo de ignición MGA 0751<sup>24</sup>**

Se pesaron 5 mL de ácido láctico, en un crisol previamente llevado a peso constante en una mufla, a una temperatura de 800° C +/- 25° C. Con mechero de gas se calentó el crisol, trabajando en campana de gases, al principio suavemente y luego cada vez con mayor intensidad, hasta que se logró la combustión total de la muestra. Se enfrió a temperatura ambiente y se humedeció el residuo con 1 mL de ácido sulfúrico concentrado. Se calentó primero suavemente hasta lograr el desprendimiento de vapores blancos y después con más intensidad; una vez que cesó el desprendimiento de vapores blancos, se calentó durante 5 minutos más. Se trasladó el crisol a una mufla y se calcinó a 800° C +/- 25° C, hasta que el carbón se consumió. Se enfrió en un desecador y se pesó, a continuación se calculó el porcentaje del residuo con la siguiente fórmula:

$$(Pr/Pi) 100$$

Dónde: Pr = Peso del residuo, Pi= Peso de la muestra inicial.

El ácido láctico no presentó más de 0.05 por ciento.

---

---

✓ ***Cromatografía en capa fina MGA 0241<sup>24</sup>***

En un tubo de ensayo limpio y seco, se diluyó 1 mL de ácido láctico en 5 mL de etanol. Se aplicó a la cromatoplaça en carriles separados con un tubo capilar. Se desarrolló el cromatograma empleando como fase móvil una mezcla de acetato de etilo:dioxano:agua:metanol (10:10:6:1), hasta que la fase móvil alcanzó  $\frac{3}{4}$  partes a partir del punto de aplicación, posteriormente fue retirada y se marcó el frente de la fase móvil. Se dejó secar la cromatoplaça al aire y fue examinada bajo lámpara de luz UV a 254 nm, no se visualizó ningún compuesto. Se reveló con SI de azul de bromocresol y determinó el Rf. Las condiciones para la identificación del ácido láctico por medio de cromatografía en capa fina se muestran en el cuadro 7.

**Cuadro 7. Condiciones para monitorear por medio de CCF al ácido láctico.**

Fase móvil: mezcla de acetato de etilo: dioxano: agua: metanol 10:10:6:1

Tiempo de saturación en la cámara: 30 minutos

Temperatura: 25° C ± 2° C

Distancia de migración: 50 mm

---

\*Debido a que el ácido láctico no es visible con luz UV, se utilizó una solución indicadora (SI) ácido-base de azul de bromocresol.

***b) Estabilidad intrínseca del ácido láctico***

El estudio de estabilidad para el ácido láctico se llevó a cabo colocando 1 mL del mismo, en viales nuevos de vidrio transparente y sometiéndolos a las condiciones que se muestran en el cuadro 8 durante 6 semanas, monitoreando semanalmente tanto física como químicamente, mediante CCF según las condiciones mostradas en el cuadro 7.

**Cuadro 8. Condiciones para determinar la estabilidad del ácido láctico.**

| <b>Condición</b>     | <b>Almacenamiento</b>            | <b>Tiempo</b> |
|----------------------|----------------------------------|---------------|
| <b>40° C/ 75% HR</b> | Cámara de estabilidad            | 6 semanas     |
| <b>60° C</b>         | Cámara de estabilidad            | 6 semanas     |
| <b>Luz blanca</b>    | Cámara con lámpara de luz blanca | 6 semanas     |

---

---

---

✓ **Estabilidad en solución del ácido láctico**

Para cada condición desarrollada, se colocó en un tubo de ensayo limpio y seco, 1 mL de ácido láctico y 2 mL de los reactivos mencionados en el cuadro 9, agitando suavemente para homogeneizar la mezcla, sometiéndolos a baño de agua a 92° C por 5 horas monitoreándolos en los tiempos 0, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5 horas, mediante CCF y las condiciones mencionadas en el cuadro 7.

**Cuadro 9.** Condiciones de estabilidad en solución para el ácido láctico.

| <b>Condición</b>         | <b>Reactivo</b>              | <b>Tratamiento/tiempo</b>        |
|--------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| <b>Hidrólisis ácida</b>  | Ácido clorhídrico 2 N        | Baño de agua (92° C) por 5 horas |
| <b>Hidrólisis básica</b> | Hidróxido de sodio 2 N       |                                  |
| <b>Oxidación</b>         | Peróxido de hidrógeno al 50% |                                  |
| <b>Reducción</b>         | Zn en medio ácido (HCl)      |                                  |

✓ **pH de máxima estabilidad**

Para conocer el pH al que fue más estable el ácido láctico, se realizó la prueba de pH de máxima estabilidad, colocando en un tubo de ensayo limpio y seco 1 mL de ácido láctico y 2 mL de solución amortiguadora correspondiente al pH indicado, según el cuadro 10, manteniéndolas en un baño agua por 5 horas y monitoreándolas en los tiempos 0, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5 horas por medio de CCF según las condiciones explicadas en el cuadro 7.

**Cuadro 10.** Condiciones para pH de máxima estabilidad.

| <b>Condición</b> | <b>Solución</b>  | <b>Tratamiento/tiempo</b>        |
|------------------|--|----------------------------------|
| <b>pH 1.2</b>    | SA de ácido clorhídrico-cloruro de potasio               | Baño de agua (92° C) por 5 horas |
| <b>pH 3</b>      | SA de biftalato de potasio-ácido clorhídrico             |                                  |
| <b>pH 4</b>      | SA de biftalato de potasio-ácido clorhídrico             |                                  |
| <b>pH 6</b>      | SA de fosfatos (fosfato dibásico de sodio-ácido cítrico) |                                  |

---

***c) Compatibilidad (ácido láctico-excipientes)***

De acuerdo a la forma farmacéutica elegida (crema) se seleccionaron los diversos excipientes que podrían incluirse en la formulación, los cuales se observan en el cuadro 12. Fueron sometidos a las condiciones de compatibilidad con el ácido láctico según el cuadro 11.

Se realizaron mezclas binarias con el ácido láctico-excipientes en una proporción 1:1 (100 mg / 100 mg) colocadas posteriormente en viales de vidrio ámbar, limpios y secos, rotulados adecuadamente para su identificación. La compatibilidad física se monitoreo evaluando el cambio de color.

Las muestras se mantuvieron en las condiciones establecidas por 6 semanas, determinando la compatibilidad química semanalmente, monitoreando por cromatografía en CCF bajo las condiciones explicadas en el cuadro 7.

**Cuadro 11.** Condiciones para determinar la compatibilidad del ácido láctico-excipientes.

| <b>Condición</b>      | <b>Almacenamiento</b> |
|-----------------------|-----------------------|
| <b>40 ° C/ 75% HR</b> | Cámara de estabilidad |
| <b>60° C</b>          | Cámara de estabilidad |



---

**Cuadro 12.** Excipientes sometidos a compatibilidad.

| <b>Función</b>                  | <b>Excipiente</b>   |
|---------------------------------|---|
| <b>Vehículo</b>                 | Agua  |
| <b>Base</b>                     | Parafina<br>Lanolina etoxilada<br>Manteca de Karité<br>Ácido esteárico<br>Vaselina<br>Alcohol estearílico<br>Alcohol cetílico |
| <b>Agente modificador de pH</b> | Trietanolamina  |
| <b>Conservadores</b>            | Metilparabeno<br>Propilparabeno<br>Acido benzoico   |
| <b>Antioxidantes</b>            | BHT<br>Vitamina E   |
| <b>Emulsificante</b>            | Ácido mirístico<br>Tween 80<br>Lauril sulfato de sodio<br>Span 60   |
| <b>Agente humectante</b>        | Urea<br>Glicerina<br>Propilenglicol   |
| <b>Quelante/secuestrante</b>    | EDTA<br>Citrato de sodio  |
| <b>Gelificante</b>              | Carbopol 940  |

---

---

### **3.4 Formulación**

Habiendo concluido la fase de preformulación, se continuó con la formulación; en esta etapa, se seleccionaron los excipientes que no mostraron incompatibilidad con el ácido láctico. Se propusieron 7 formulaciones de 50 g a escala laboratorio, variando las proporciones de los excipientes, hasta obtener las adecuadas; de las 7 formulaciones obtenidas, 6 se consideraron inadecuadas, por no presentar las propiedades fisicoquímicas buscadas para la formulación deseada; como son pH, olor, color, tipo de emulsión, textura.

Con la formulación 7, se fabricaron 150 g de crema, realizándole el control de calidad y con esto se prosiguió a la fabricación de lote piloto y escalamiento.

### **3.5 Pruebas de control de calidad a la crema**

Se realizaron las pruebas de control de calidad a la crema, basándonos en lo que indica la NOM-R-050/2-1981<sup>34</sup>, a los MGA de la FEUM 10<sup>a</sup> ed<sup>24</sup> y a los Procedimientos Normalizados de Operación de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza<sup>39</sup>.

#### **✓ Apariencia**

Se tomó una muestra representativa del lote a granel y se colocó en una caja Petri limpia y seca, observándola bajo las condiciones adecuadas de visibilidad reportando su apariencia.

#### **✓ Cromatografía.** Ver numeral 3.3 Preformulación.

**\*Nota:** Se diluyó 1 g de crema en 10 mL de agua destilada y se procedió como indica el MGA para corroborar que el ácido láctico se encuentra presente en la crema.

#### **✓ Densidad relativa.** Ver numeral 3.3 Preformulación.

---

✓ **pH aparente.** Ver 3.3 numeral Preformulación.

\*Nota: Se pesó 1 g de crema en un vaso de precipitados de 50 mL, agregar 10 mL de agua destilada y proceder según indica el MGA.

✓ **Límites microbianos MGA 057 y Norma Oficial Mexicana NOM-089-SSA1-1994<sup>24,40</sup>**

La determinación se realizó al lote de L1 de 1000 g después de fabricar y después del ciclaje, evaluando el crecimiento de microorganismos mesófilos aerobios, así como hongos filamentosos y levaduras. Previo a la realización de la prueba, el material se lavó y enjuagó para después esterilizarlo mediante calor húmedo, al igual que los medios de cultivo y las soluciones para la prueba.

Medio de cultivo: agar papa dextrosa y agar soya tripticaseína, preparándose de acuerdo a lo descrito en las indicaciones de uso. El área para el sembrado de las muestras fue sanitizada con cloro al 5% y se trabajó en todo momento con guantes de látex y cubre bocas para evitar cualquier contaminación. Para cada medio se preparó una caja para cada muestra y para los respectivos controles positivo y negativo para cada medio. En cada caja, exceptuando los controles, se inoculó con 1 mL de muestra disuelto en solución de cloruro de sodio (1 g de muestra en 9 mL de solución de cloruro de sodio), con ayuda de pipetas graduadas esterilizadas previamente para dicho propósito dejando enfriar y solidificar sobre la mesa antes de etiquetar e incubar las cajas.

Las cajas destinadas a uso bacteriológico se incubaron en una estufa a 37 ° C durante 72 h, al cabo de las cuales se procedió a la lectura de los resultados. Las cajas destinadas a uso para hongos filamentosos y levaduras se incubaron a temperatura ambiente, almacenándolas dentro de una gaveta por siete días, al cabo de los cuales se procedió a la lectura de los resultados.

---

✓ **Viscosidad MGA 0952, Método III<sup>24</sup>**

Se utilizaron vasos Berzelius de 250 mL llenándolos previamente con la muestra, empleando uno por cada muestra (dos en total), cuidando que no quedara aire en los mismos, así como de dejar una superficie lo más homogénea posible de crema y cuidando de mantener una temperatura de las muestras de  $20 \pm 1$  ° C.

Se realizó el armado de los accesorios al viscosímetro Broockfield y revisó que la superficie de la mesa estuviera nivelada para tratar de reducir la variación entre medición y medición. Se utilizó la aguja LV redonda número cuatro, ajustando la velocidad de rotación a 12 rpm y 6 rpm. Se encendió el viscosímetro, se colocó la muestra y se dejó funcionando por 30 segundos, al final de los cuales se detuvo y se anotó la medición marcada en la escala. Se realizaron tres determinaciones por muestra.

Para obtener el resultado de cada determinación, se multiplicó la medición obtenida por el factor aguja/rpm (Vel 12-factor 500; Vel 6-Factor 1000) obteniendo con esto la viscosidad en cPs (centipoices). El resultado final de la viscosidad para cada muestra se obtuvo promediando los resultados de las tres determinaciones efectuadas para cada una.

✓ **Prueba de consistencia PNO-0117-09-04<sup>39</sup>**

Para la realización de esta prueba, se llenaron con las muestras vasos de precipitados de 50 mL, rasando la superficie con una espátula de acero inoxidable con el fin de obtener una superficie lisa y homogénea.

Se montó el dispositivo y se empleó la varilla V-5 con su tubo correspondiente permitiendo que la varilla penetre en la muestra durante 15 s antes de tomar la lectura, se realizaron seis determinaciones en la misma muestra, cuidando que hubiera una separación de por lo menos 1 cm entre cada punto elegido para realizar la medición y que no fuera cerca de las paredes del vaso.

---

Los resultados obtenidos se promediaron para obtener el dato final de la prueba de consistencia de cada muestra.

✓ ***Diámetro de dispersión PNO-0117-09-04<sup>39</sup>***

La presente prueba determina las propiedades reológicas y de consistencia de la crema, indica la facilidad con la que se puede extender el producto sobre la zona de aplicación.

Se utilizaron las mismas muestras empleadas en la determinación de la consistencia. Las placas de vidrio se lavaron y posteriormente se enjuagaron con agua destilada, realizando el mismo proceso entre determinación y determinación.

Se colocó en el centro marcado con la circunferencia más pequeña de la placa aproximadamente 0.5 g de crema, procurando que no rebasara los bordes de la misma. Se colocó la segunda placa sobre la primera, teniendo cuidado que las esquinas de las dos coincidieran; posteriormente, se colocó sobre ambas la pesa calibrada de 500 g, la cual se dejó sobre las placas durante 30 s, tras los cuales se retiró y se procedió a medir el diámetro en el que se dispersó la muestra. Se realizaron tres determinaciones para cada muestra, promediando los resultados para obtener el diámetro de dispersión final y clasificándolos según los parámetros mostrados en el cuadro 13.

**Cuadro 13.** Clasificación del producto de acuerdo al diámetro de dispersión.

| <b>Diámetro</b>         | <b>Tipo de producto</b> |
|-------------------------|-------------------------|
| <b>Mayor de 70 mm</b>   | Fluido                  |
| <b>De 50 mm a 70 mm</b> | Poco fluido             |
| <b>De 30 mm a 50 mm</b> | Rígido                  |
| <b>Menor de 30 mm</b>   | Muy rígido              |

---

---

✓ ***Determinación del tipo de emulsión***<sup>29</sup>

***a) Método de dilución***

Prueba basada en las propiedades físicas opuestas de las sustancias lipofílicas y lipofóbicas. Una crema puede diluirse con un líquido que corresponda al de su fase externa. Por tanto, una crema Ac/Ag solo puede diluirse con agua o una sustancia hidrofílica y una crema Ag/Ac solo con aceite o una sustancia lipofílica.

La prueba se realizó colocando en un vaso de precipitados 5 mL de agua a una gota de la crema, se observó la distribución de la crema en el agua después de una suave agitación.

***b) Método del colorante***

La prueba se basa en que la crema a ensayar se colorea con un colorante soluble solamente en agua o aceite. Una distribución homogénea significa que la sustancia en la cual se ha disuelto el colorante constituye la fase externa. La prueba puede realizarse añadiendo la sustancia finamente pulverizada o en forma de una solución concentrada de colorante. Se recomienda utilizar una solución al 2-3% en agua de Azul de metileno (catiónicos) o Eritrosina (aniónico).

Se colocaron 5 g de muestra en un vaso de precipitados de 15 mL limpio y seco, se agregaron 5 gotas de solución de azul de metileno al 2% y se mezclaron con una espátula de acero inoxidable. Se observó si la crema se coloreo con la solución agregada.

***3.6 Escalamiento***

Se seleccionó la formulación final en base a las pruebas de control de calidad como forma farmacéutica y que cumplió con las especificaciones de calidad. Se llevó a cabo el escalamiento con la finalidad de obtener la formulación con las mismas características de los lotes producidos a nivel laboratorio. El escalamiento se llevó a cabo a partir de un lote laboratorio de 150 g a un lote de producción de 500 g, y posteriormente a un lote de 1000 g.

---

---

Los lotes tamaño laboratorio se realizaron en el laboratorio A-115, el primer lote piloto se realizó en la Planta Piloto de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza en el área de semisólidos, identificando los posibles problemas de fabricación, realizando los ajustes necesarios a la orden maestra de producción (Anexo 1) para la posterior fabricación del lote piloto de 1000 g.

Para asegurar que las propiedades de la formulación realizada fueron constantes en las diferentes escalas, se realizaron los respectivos análisis de cada lote fabricado. Se agregaron cuatro métodos de análisis para el lote de producción: determinación del tipo de emulsión<sup>29</sup> (método de dilución y método del colorante), prueba de consistencia y diámetro de dispersión del Procedimiento Normalizado de Operación PNO-0117-09-04<sup>39</sup>.

### **3.7 Acondicionamiento**

El acondicionamiento se realizó al lote de producción de 1000 g, empleándose dos diferentes sistemas contenedor-cierre: frasco pomadero de PVC opaco con tapa de plástico con capacidad de 50 g, y frasco pomadero de plástico translúcido de PVC con tapa de plástico con capacidad de 50 g. El material de empaque se lavó, sanitizó, seco y etiquetó, antes de proceder al acondicionamiento.

Este proceso se llevó a cabo en el área acondicionamiento de la planta piloto de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, se registró el peso final de cada material con producto e identificándolas por medio de una etiqueta con una clave asignada de acuerdo al lote, material de empaque empleado y prueba a la que sería asignada según el material de empaque como se muestra en la cuadro 14.

**Cuadro 14.** Claves de identificación para las muestras.

| <b>Clave</b> | <b>Material</b>     |
|--------------|---------------------|
| <b>L1</b>    | Crema ácido láctico |
| <b>FO</b>    | Frasco opaco        |
| <b>FT</b>    | Frasco translúcido  |

---

Se acondicionó la mitad del lote L1 en el sistema contenedor-cierre FO, y la otra mitad en el sistema contenedor-cierre FT. Al finalizar el acondicionamiento, se obtuvieron 6 muestras por cada combinación lote/sistema contenedor-cierre, obteniendo un total de 12 muestras acondicionadas.

Los frascos obtenidos para cada combinación, se dividieron en dos grupos de tres frascos cada uno, empacándose en una caja de cartón ajustada a medida, e identificados con etiquetas. El número de estabilidad asignado al proyecto fue el 054-2013.

### **3.8 Ciclaje**

Las muestras acondicionadas, etiquetadas y empacadas, se sometieron a las condiciones de ciclaje mostradas en el cuadro 15, con el propósito de conocer el comportamiento del producto con el material de empaque (frasco pomadero de PVC opaco con tapa de plástico con capacidad de 50 g y frasco pomadero de plástico traslúcido de PVC con tapa de plástico con capacidad de 50 g) durante un estudio de ciclaje de 144 horas.

**Cuadro 15.** Condiciones de ciclaje.

| <b>Tiempo</b> |              |                  |                       |
|---------------|--------------|------------------|-----------------------|
| <b>Días</b>   | <b>Horas</b> | <b>Condición</b> | <b>Almacenamiento</b> |
| <b>1</b>      | 0            | 40 ° C           | Cámara de estabilidad |
| <b>3</b>      | 72           | 20 ° C           | Cámara de estabilidad |
| <b>6</b>      | 144          | 2-8 ° C          | Refrigeración         |

Las muestras se rotaron de la siguiente manera: al día 1 en cámara de estabilidad a 40° C, al día 3 se cambiaron a la cámara de estabilidad a 20 ° C y al día 6 se cambiaron a refrigeración, una vez concluido este tiempo, se rotan nuevamente a las mismas condiciones (40° C, 20° C y refrigeración) cada 72 horas. Una vez terminado el ciclaje, se procedió a realizar las pruebas de control de calidad que indica la NOM-R-50/2-1981<sup>34</sup> señalados para formas farmacéuticas semisólidas de uso tópico.



---

Adicionalmente, se realizaron las pruebas:

- ❖ Apariencia.
  
- ❖ Cromatografía.
  
- ❖ Prueba de consistencia.
  
- ❖ Índice de dispersión.
  
- ❖ Determinación del tipo de emulsión (método de dilución y método del colorante).
  
- ❖ Límites microbianos. Ver numeral 3.5 Pruebas de control de calidad a la crema.

Para asegurar que la temperatura de la cámara de estabilidad de 40° C no interviniera durante el estudio, se monitoreo y registró semanalmente durante todo el proyecto, siendo la mínima temperatura registrada de 34.7° C, y la máxima de 41.2° C.

## VI. Resultados

### 1 Caracterización del ácido láctico

Cuadro 16. Caracterización ácido láctico.

| <b>Nombre: <u>ácido láctico</u></b> |   | <b>Proveedor: <u>Droguería Cosmopolita</u></b>                          |
|-------------------------------------|---|---|
| <b>Lote: <u>1211001759</u></b>      |   | <b>Fecha de análisis: <u>22 de marzo 2014</u></b>                       |
| <b>Análisis</b>                     | <b>Resultados</b>   | <b>Especificaciones</b>   |
| Descripción                         | Líquido viscoso incoloro, higroscópico                                  | Líquido viscoso, incoloro o ligeramente amarillo, es higroscópico       |
| Solubilidad                         | Miscible con agua, alcohol y éter etílico; casi insoluble en cloroformo | Miscible con agua, alcohol y éter etílico; casi insoluble en cloroformo |
| Lactatos                            | Reacción positiva a lactatos  | Reacción positiva a lactatos  |
| Densidad relativa                   | 1.2030 g/mL   | 1.2 g/mL  |
| Rotación óptica                     | +0.04°  | Entre -0.05° y +0.05° para ácido láctico racémico                       |
| Calcio                              | No más de 200 ppm   | No más de 200 ppm   |
| Cloruros                            | No produjo opalescencia inmediatamente                                  | No produce opalescencia inmediatamente                                  |
| Sulfatos                            | No produjo turbidez   | No produce turbidez   |
| Metales pesados                     | No más de 10 ppm  | No más de 10 ppm  |

|   |   |  |
|---|---|--|
| Ácido cítrico, oxálico, fosfórico o tartárico | No produjo turbidez   | No se produce turbidez   |
| Sustancias fácilmente carbonizables           | No se desarrolló un color oscuro en la zona de contacto de los dos ácidos   | No se desarrolla un color oscuro en la zona de contacto de los dos ácidos  |
| Azúcares                                      | No se formó precipitado rojo con reactivo de Fehling  | No se forma precipitado rojo con reactivo de Fehling   |
| Residuo de la ignición                        | No más de 0.05%   | No más de 0.05%  |
| Valoración                                    | 88.7 %<br>CV=0.78 %   | No menos del 88% y no más del 92% por peso de ácido láctico  |
| pH  | 1.9   | Sin especificación   |
| Espectro infrarrojo                           | Señales características en: 3390.4 $\text{cm}^{-1}$ , 1730.8 $\text{cm}^{-1}$ , 1218.9 $\text{cm}^{-1}$ y 1128.2 $\text{cm}^{-1}$ (ver anexo 5) | Las señales características se dan en: 3427 $\text{cm}^{-1}$ estiramiento OH, 2989 y 2925 $\text{cm}^{-1}$ estiramientos – CH- alcano, 1723 $\text{cm}^{-1}$ estiramiento C=O, 1213 y 1120 $\text{cm}^{-1}$ estiramientos de -C-O- del grupo ácido y éster, reportado por <i>Mazo P 2011</i> <sup>41</sup> . |

## 2 *Preformulación*

### 2.1 *Estabilidad intrínseca*

**Estabilidad a la sexta semana (45 días).** Se llevó a cabo el estudio de estabilidad del principio activo (ácido láctico), en las diferentes condiciones de estabilidad (pH, hidrólisis, oxidación, temperatura, luz y humedad relativa). Los resultados obtenidos son los siguientes y se observan en los cuadros 17,18 y 19.

**Cuadro 17.** Estabilidad del ácido láctico puro.

| Tiempo<br>Semanas | Condición    |      |         |      |         |      |
|-------------------|--------------|------|---------|------|---------|------|
|                   | 40° C/75% HR |      | 60° C   |      | Luz     |      |
|                   | Ref.         | Mta. | Ref.    | Mta. | Ref.    | Mta. |
| 0                 | 0.72         | 0.72 | 0.72    | 0.72 | 0.72    | 0.72 |
| 1                 | 0.72         | 0.72 | 0.72    | 0.72 | 0.72    | 0.72 |
| 2                 | 0.74         | 0.74 | 0.72    | 0.72 | 0.72    | 0.72 |
| 3                 | 0.74         | 0.74 | 0.74    | 0.74 | 0.72    | 0.72 |
| 4                 | 0.72         | 0.72 | 0.72    | 0.72 | 0.72    | 0.72 |
| 5                 | 0.72         | 0.72 | 0.72    | 0.72 | 0.72    | 0.72 |
| 6                 | 0.74         | 0.74 | 0.74    | 0.74 | 0.74    | 0.74 |
| <b>Resultado</b>  | Estable      |      | Estable |      | Estable |      |

**Cuadro 18.** Estabilidad del ácido láctico solución.

| Tiempo<br>h      | Condición |      |         |      |                   |      |                               |      |
|------------------|-----------|------|---------|------|-------------------|------|-------------------------------|------|
|                  | NaOH      |      | HCl     |      | Zn/H <sup>+</sup> |      | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> |      |
|                  | Ref.      | Mta. | Ref.    | Mta. | Ref.              | Mta. | Ref.                          | Mta. |
| 0                | 0.72      | 0.72 | 0.72    | 0.72 | 0.72              | 0.72 | 0.72                          | 0.72 |
| 0.25             | 0.72      | 0.72 | 0.74    | 0.74 | 0.72              | 0.72 | 0.72                          | 0.72 |
| 0.5              | 0.72      | 0.72 | 0.72    | 0.72 | 0.74              | 0.74 | 0.72                          | 0.72 |
| 1                | 0.74      | 0.74 | 0.72    | 0.72 | 0.72              | 0.72 | 0.72                          | 0.72 |
| 2                | 0.72      | 0.72 | 0.72    | 0.72 | 0.72              | 0.72 | 0.72                          | 0.72 |
| 3                | 0.74      | 0.74 | 0.74    | 0.74 | 0.74              | 0.74 | 0.74                          | 0.74 |
| 4                | 0.74      | 0.74 | 0.72    | 0.72 | 0.74              | 0.74 | 0.74                          | 0.74 |
| 5                | 0.74      | 0.74 | 0.72    | 0.72 | 0.72              | 0.72 | 0.72                          | 0.72 |
| <b>Resultado</b> | Estable   |      | Estable |      | Estable           |      | Estable                       |      |

---

---

**Cuadro 19.** pH de máxima estabilidad del ácido láctico.

---

| Tiempo<br>h      | pH      |      |         |      |         |      |         |      |
|------------------|---------|------|---------|------|---------|------|---------|------|
|                  | 1.2     |      | 3       |      | 4       |      | 6       |      |
|                  | Ref.    | Mta. | Ref.    | Mta. | Ref.    | Mta. | Ref.    | Mta. |
| <b>0</b>         | 0.72    | 0.72 | 0.72    | 0.72 | 0.72    | 0.72 | 0.72    | 0.72 |
| <b>0.25</b>      | 0.72    | 0.72 | 0.72    | 0.72 | 0.72    | 0.72 | 0.74    | 0.74 |
| <b>0.5</b>       | 0.72    | 0.72 | 0.74    | 0.74 | 0.72    | 0.72 | 0.74    | 0.74 |
| <b>1</b>         | 0.74    | 0.74 | 0.72    | 0.72 | 0.72    | 0.72 | 0.72    | 0.72 |
| <b>2</b>         | 0.72    | 0.72 | 0.72    | 0.72 | 0.72    | 0.72 | 0.72    | 0.72 |
| <b>3</b>         | 0.72    | 0.72 | 0.72    | 0.72 | 0.72    | 0.72 | 0.72    | 0.72 |
| <b>4</b>         | 0.72    | 0.72 | 0.74    | 0.74 | 0.72    | 0.72 | 0.72    | 0.72 |
| <b>5</b>         | 0.72    | 0.72 | 0.72    | 0.72 | 0.74    | 0.74 | 0.72    | 0.72 |
| <b>Resultado</b> | Estable |      | Estable |      | Estable |      | Estable |      |

---

---

## 2.2 Compatibilidad ácido láctico-excipientes

Seleccionados los distintos excipientes posibles a ser incluidos dentro de la formulación, se sometieron a un estudio de compatibilidad por 6 semanas. Los resultados al finalizar se muestran en los cuadros 20 y 21.

**Cuadro 20.** Compatibilidad del ácido láctico-excipientes 40° C/75% HR.

| Excipiente                | Sexta semana |      | Compatibilidad |
|---------------------------|--------------|------|----------------|
|                           | Ref.         | Mta. |                |
| Manteca de Karité         | 0.74         | 0.74 | Compatible     |
| Tween 80                  | 0.72         | 0.72 | Compatible     |
| Span 60                   | 0.74         | 0.74 | Compatible     |
| Propilenglicol            | 0.72         | 0.72 | Compatible     |
| Urea                      | 0.74         | 0.74 | Compatible     |
| Citrato de sodio          | 0.72         | 0.72 | Compatible     |
| Vitamina E                | 0.72         | 0.72 | Compatible     |
| Vaselina                  | 0.72         | 0.72 | Compatible     |
| Glicerina                 | 0.74         | 0.74 | Compatible     |
| Metilparabeno             | 0.72         | 0.72 | Compatible     |
| Trietanolamina (TEA)      | 0.74         | 0.74 | Incompatible   |
| BHT                       | 0.72         | 0.72 | Compatible     |
| Parafina                  | 0.72         | 0.72 | Compatible     |
| Monoesterato de glicerilo | 0.72         | 0.72 | Compatible     |
| Alcohol esteárico         | 0.74         | 0.74 | Compatible     |
| Lauril sulfato de sodio   | 0.72         | 0.72 | Incompatible   |
| Ácido esteárico           | 0.70         | 0.70 | Compatible     |
| Alcohol cetílico          | 0.73         | 0.73 | Compatible     |
| EDTA                      | 0.72         | 0.72 | Compatible     |
| Ácido benzoico            | 0.74         | 0.74 | Compatible     |
| Carbopol 940              | 0.70         | 0.70 | Compatible     |
| Propilparabeno            | 0.74         | 0.74 | Compatible     |
| Lanolina                  | 0.72         | 0.72 | Compatible     |

\*La trietanolamina presentó cambio de color a partir de la quinta semana, se observó amarilla. Adicional al Rf de 0.72 de la mezcla de ácido láctico/lauril sulfato de sodio, apareció una mancha con un Rf de 0.4 a partir de la semana cuatro.

---

**Cuadro 21.** Compatibilidad del ácido láctico- excipientes 60° C.

| Excipiente                | Sexta semana |      | Compatibilidad |
|---------------------------|--------------|------|----------------|
|                           | Ref.         | Mta. |                |
| Manteca de Karité         | 0.74         | 0.74 | Compatible     |
| Tween 80                  | 0.72         | 0.72 | Compatible     |
| Span 60                   | 0.72         | 0.72 | Compatible     |
| Propilenglicol            | 0.72         | 0.72 | Compatible     |
| Urea                      | 0.72         | 0.72 | Compatible     |
| Citrato de sodio          | 0.72         | 0.72 | Compatible     |
| Vitamina E                | 0.72         | 0.72 | Compatible     |
| Vaselina                  | 0.74         | 0.74 | Compatible     |
| Glicerina                 | ---          | ---  | Compatible     |
| Metilparabeno             | 0.72         | 0.72 | Compatible     |
| Trietanolamina (TEA)      | 0.74         | 0.74 | Incompatible   |
| BHT                       | 0.72         | 0.72 | Compatible     |
| Parafina                  | 0.74         | 0.74 | Compatible     |
| Monoesterato de glicerilo | 0.72         | 0.72 | Compatible     |
| Alcohol esteárico         | 0.72         | 0.72 | Compatible     |
| Lauril sulfato de sodio   | 0.74         | 0.74 | Incompatible   |
| Ácido esteárico           | 0.72         | 0.72 | Compatible     |
| Alcohol cetílico          | 0.74         | 0.74 | Compatible     |
| EDTA                      | 0.72         | 0.72 | Compatible     |
| Ácido benzoico            | 0.74         | 0.74 | Compatible     |
| Carbopol 940              | 0.72         | 0.72 | Compatible     |
| Propilparabeno            | 0.74         | 0.74 | Compatible     |
| Lanolina                  | 0.74         | 0.74 | Compatible     |

\*La trietanolamina presento cambio de color a partir de la segunda semana, se observó amarilla. Adicional al Rf de 0.74 de la mezcla de ácido láctico/lauril sulfato de sodio, apareció una mancha con un Rf de 0.4 a partir de la semana tres.

### 3 *Formulación*

Siguiendo la orden de fabricación mostrada y la orden maestra de producción mostradas en el anexo 1, se realizaron 7 formulaciones las cuales se muestran en el cuadro 22.

**Cuadro 22.** Formulaciones propuestas.

| Excipiente              | Formulaciones |        |        |        |        |        |        |
|-------------------------|---------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                         | 1             | 2      | 3      | 4      | 5      | 6      | 7      |
|                         | %             | %      | %      | %      | %      | %      | %      |
| Ácido láctico           | 10            | 10     | 10     | 10     | 10     | 10     | 10     |
| Alcohol cetílico        | 10            | ---    | 5      | 5      | 5      | 10     | 7      |
| Manteca de Karité       | ---           | 25     | 20     | ---    | ---    | 20     | 20     |
| Lanolina                | 20            | 5      | 5      | 20     | 20     | ---    | ---    |
| Parafina                | ---           | 5      | ---    | ---    | ---    | ---    | ---    |
| Ácido esteárico         | 0.50          | ---    | ---    | 5      | 5      | 0.30   | 0.20   |
| Tween 80                | 2.35          | 0.86   | 1.03   | ---    | ---    | 3      | 3.20   |
| Lauril sulfato de sodio | ---           | ---    | ---    | 0.95   | 1.50   | ---    | ---    |
| Span 60                 | 0.15          | 1.14   | 0.97   | 1.75   | 3.50   | 3      | 3      |
| Trietanolamina          | c.s.p.        | pH 3-4 | c.s.p. | pH 3-4 | c.s.p. | pH 3-4 | c.s.p. |
| Carbopol 940            | 1             | ---    | ---    | 1      | ---    | ---    | ---    |
| Glicerina               | ---           | 3      | ---    | ---    | ---    | ---    | ---    |
| EDTA                    | ---           | 0.05   | ---    | ---    | ---    | ---    | 0.30   |
| Urea                    | 1             | ---    | 1      | 1      | 1      | 1      | 1      |
| Vitamina E              | 0.50          | ---    | ---    | 0.50   | 0.50   | ---    | ---    |
| BHT                     | ---           | 0.02   | 0.02   | ---    | ---    | 0.02   | 0.02   |
| Propilenglicol          | 5             | 5      | 5      | 5      | 10     | 10     | 10     |
| Metilparabeno           | 0.15          | 0.18   | 0.18   | 0.18   | 0.18   | 0.18   | 0.18   |
| Propilparabeno          | 0.02          | 0.02   | 0.02   | 0.02   | 0.02   | 0.02   | 0.02   |
| Citrato de sodio        | 0.30          | ---    | 0.30   | 0.50   | 0.30   | 0.30   | ---    |
| Agua c.b.p.             | 100           | 100    | 100    | 100    | 100    | 100    | 100    |

\*Todas las formulaciones se realizaron en lotes de 50 g.



En el cuadro 23, se muestran las características organolépticas de las formulaciones propuestas.

**Cuadro 23.** Propiedades organolépticas de las formulaciones propuestas.

| <b>Formulación</b>   | <b>Apariencia</b>  | <b>Criterio</b> |
|----------------------|--|-----------------|
| <b>Formulación 1</b> | Grasosa<br>Dura<br>No presenta separación de fases<br>Difícil aplicación sobre la piel<br>Color amarillo<br>Olor intenso a grasa rancia      | Inadecuada      |
| <b>Formulación 2</b> | Separación de fases  | Inadecuada      |
| <b>Formulación 3</b> | Grasosa<br>Dura<br>No presenta separación de fases<br>Difícil aplicación sobre la piel<br>Olor ligero a grasa rancia<br>Color amarillo       | Inadecuada      |
| <b>Formulación 4</b> | Grasosa<br>Dura<br>No presenta separación de fases<br>Difícil aplicación sobre la piel<br>Color amarillo<br>Olor intenso a grasa rancia      | Inadecuada      |
| <b>Formulación 5</b> | Grasosa<br>Dura<br>No presenta separación de fases<br>Difícil aplicación sobre la piel<br>Color amarillo<br>Olor intenso a grasa rancia      | Inadecuada      |
| <b>Formulación 6</b> | Suave<br>No presenta separación de fases<br>Moderada aplicación sobre la piel<br>Color blanco lechoso<br>Olor característico a ácido láctico | Inadecuada      |
| <b>Formulación 7</b> | Suave<br>No presenta separación de fases<br>Fácil aplicación sobre la piel<br>Color blanco lechoso<br>Olor característico a ácido láctico    | Adecuada        |

---

En el cuadro 24 se muestra la formulación 7, la cuál es la formulación elegida, además de las cantidades empleadas de cada excipiente para un lote de 150 g de producto y en el cuadro 25 las pruebas de control de calidad realizadas a dicha formulación.

**Cuadro 24.** Formulación 7 para escalamiento.

| <b>Excipiente</b>           | <b>Gramos</b> | <b>Porcentual (%)</b> |
|-----------------------------|---------------|-----------------------|
| <b>Ácido láctico</b>        | 15            | 10                    |
| <b>Acido esteárico</b>      | 0.300         | 0.200                 |
| <b>Alcohol cetílico</b>     | 10.510        | 7                     |
| <b>Manteca de Karité</b>    | 30.920        | 20.060                |
| <b>Tween 80</b>             | 4.810         | 3.200                 |
| <b>Span 60</b>              | 4.500         | 3                     |
| <b>Trietanolamina (TEA)</b> | c.s.p.        | pH 3-4                |
| <b>Urea</b>                 | 1.520         | 1.010                 |
| <b>BHT</b>                  | 0.039         | 0.026                 |
| <b>Propilenglicol</b>       | 16.360        | 10.900                |
| <b>Metilparabeno</b>        | 0.276         | 0.184                 |
| <b>Propilparabeno</b>       | 0.037         | 0.025                 |
| <b>EDTA</b>                 | 0.440         | 0.293                 |
| <b>Agua c.b.p.</b>          | 150           | 100                   |

---

**Cuadro 25.** Pruebas realizadas a la formulación 7.

| <b>Prueba</b>                 | <b>Formulación 7 ; 150 g</b>   |
|-------------------------------|--|
| <b>Apariencia</b>             | Crema color blanco, homogénea sin grumos<br>No presenta separación de fases<br>Se aplica uniformemente sobre la piel |
| <b>Viscosidad</b>             | 17167 cPs  |
| <b>pH</b>                     | 3.97   |
| <b>Densidad</b>               | 0.9747 g/mL  |
| <b>Tipo de emulsión</b>       |  |
| <b>a) Colorante</b>           | Emulsión Ac/Ag   |
| <b>b) Solubilidad</b>         | Emulsión Ac/Ag   |
| <b>Diámetro de dispersión</b> | Rígida   |
| <b>*Consistencia</b>          | 3 cm   |

---

\*PNO-0117-09-04 Prueba de consistencia, señala que los resultados pueden expresarse como sigue: Como la medida de las 6 determinaciones, si ninguno de los valores se desvían del valor por más del 10 %. Como un intervalo, si los valores individuales se desvían del valor medio por más del 10 %.

---

#### 4 Escalamiento

En el cuadro 26, se muestra la formulación seleccionada y las cantidades empleadas para llevar a cabo los lotes piloto y producción.

**Cuadro 26.** Cantidades para fabricar los diferentes tamaños de lotes.

| <b>Excipientes</b>   | <b>500 g (piloto)</b> | <b>1000 g (producción)</b> |
|----------------------|-----------------------|----------------------------|
|                      | <b>Cantidad</b>       | <b>Cantidad</b>            |
| Ácido láctico        | 50.00                 | 100.00                     |
| Alcohol cetílico     | 35.00                 | 70.00                      |
| Manteca de Karité    | 100.00                | 200.00                     |
| Ácido esteárico      | 1.00                  | 2.00                       |
| Tween 80             | 16.00                 | 32.00                      |
| Span 60              | 15.00                 | 30.00                      |
| Trietanolamina (TEA) | c.s.p. pH de 3-4      | c.s.p. pH de 3-4           |
| Urea                 | 5.00                  | 10.00                      |
| BHT                  | 0.10                  | 0.20                       |
| Propilenglicol       | 50.00                 | 100.00                     |
| Metilparabeno        | 1.00                  | 2.00                       |
| Propilparabeno       | 0.10                  | 0.20                       |
| EDTA                 | 1.50                  | 3.00                       |
| Agua (c.b.p.)        | 500                   | 1000                       |

**Cuadro 27.** Pruebas realizadas a los lotes piloto y producción.

| <b>Prueba</b>                 | <b>500 g (piloto)</b>  | <b>1000 g (producción)</b>   |
|-------------------------------|--|--|
| <b>Apariencia</b>             | Crema color blanco homogénea sin grumos<br>No presenta separación de fases<br>Se dispersa fácilmente sobre la piel | Crema color blanco homogénea sin grumos<br>No presenta separación de fases<br>Se dispersa fácilmente sobre la piel |
| <b>Viscosidad</b>             | 14500 cPs  | 15833 cPs  |
| <b>pH</b>                     | 3.34   | 3.20   |
| <b>Densidad</b>               | 0.9645 g/mL  | 0.9899 g/mL  |
| <b>Tipo de emulsión</b>       |  |  |
| <b>a) Colorante</b>           | Emulsión Ac/Ag   | Emulsión Ac/Ag   |
| <b>b) Solubilidad</b>         | Emulsión Ac/Ag   | Emulsión Ac/Ag   |
| <b>Diámetro de dispersión</b> | Rígido   | Rígido   |
| <b>*Consistencia</b>          | 4.30 cm  | 3.30 cm  |
| <b>CCF</b>                    | ----   | 0.72   |

\*PNO-0117-09-04 Prueba de consistencia, señala que los resultados pueden expresarse como sigue: Como la medida de las 6 determinaciones, si ninguno de los valores se desvían del valor por más del 10 %. Como un intervalo, si los valores individuales se desvían del valor medio por más del 10 %.

---

## 5 *Ciclaje/control de calidad*

**Cuadro 28.** Pruebas realizadas en el ciclaje.

| <b>Prueba</b>                                     | <b>LIFO</b>   | <b>LIFT</b>   |
|---|---|---|
| <b>Apariencia</b>                                 | Crema color blanco, homogénea sin grumos<br>No presenta separación de fases<br>Se dispersa fácilmente sobre la piel | Crema color blanco, homogénea sin grumos<br>No presenta separación de fases<br>Se dispersa fácilmente sobre la piel |
| <b>Viscosidad</b>                                 | 39666 cPs   | 59333 cPs   |
| <b>pH</b>   | 3.20  | 3.20  |
| <b>Densidad</b>                                   | 0.9811 g/mL   | 0.9849 g/mL   |
| <b>Tipo de emulsión</b>                           |   |   |
| <b>a) Colorante</b>                               | Emulsión Ac/Ag  | Emulsión Ac/Ag  |
| <b>b) Solubilidad</b>                             | Emulsión Ac/Ag  | Emulsión Ac/Ag  |
| <b>Diámetro de dispersión</b>                     | Rígido  | Rígido  |
| <b>Consistencia</b>                               | 2.50 cm   | 2.60 cm   |
| <b>Recuento de microorganismos mesófilos</b>      | <100 UFC<br>Cumple  | <100 UFC<br>Cumple  |
| <b>Resultados hongos filamentosos y levaduras</b> | <100 UFC<br>Cumple  | <100 UFC<br>Cumple  |

---

**LIFO:** Lote 1 frascos opacos. **LIFT:** Lote 1 frascos transparentes.

---

## VII. *Análisis de resultados*

Se realizó la caracterización del ácido láctico tomando como referencia las pruebas de la FEUM 10<sup>a</sup> edición<sup>24</sup> (descripción, solubilidad, lactatos, densidad relativa, rotación óptica, cloruros, sulfatos, ácido cítrico, oxálico, sustancias insolubles en éter, sustancias fácilmente carbonizables, valoración, azúcares y residuos de ignición) se observó que los resultados de estas, corresponden a las especificaciones estipuladas en la monografía del ácido láctico antes citada. Las pruebas de calcio y metales pesados fueron modificadas y se realizaron con el método analítico MGA 0331 espectrofotometría de absorción atómica con flama y no con el método señalado en la monografía, por ser más específico; mostrando que los resultados obtenidos estuvieron dentro de las especificaciones establecidas. La valoración se realizó por triplicado encontrándose un contenido de 88.7 % de ácido láctico y un CV = 0.78 %; estos datos son importantes al momento de formular y realizar el ajuste adecuado para obtener la concentración de la crema a un 10%.

Para complementar la caracterización del ácido láctico, se realizó espectro infrarrojo y pH, obteniéndose los espectros IR que se muestran en el Anexo 5, en los que se puede observar que en la estructura del ácido láctico se encuentra la curva característica del grupo hidroxilo a  $\approx 3300\text{ cm}^{-1}$ , las bandas del enlace C-H en  $\approx 2985\text{ cm}^{-1}$  y la banda característica de carbonilo de ácido a  $\approx 1722\text{ cm}^{-1}$ , los cuales son los grupos funcionales presentes en el ácido láctico. Lo anterior concuerda con el reportado por *Mazo P (2011)*<sup>41</sup>, quien explica que el espectro IR obtenido para el ácido láctico, muestran que las señales características son a:  $3427\text{ cm}^{-1}$  estiramiento OH,  $2989$  y  $2925\text{ cm}^{-1}$  estiramientos -CH- alcano,  $1723\text{ cm}^{-1}$  estiramiento C=O,  $1213$  y  $1120\text{ cm}^{-1}$  estiramientos de -C-O- del grupo ácido y éster. El valor obtenido de pH para la caracterización del ácido láctico fue de 1.9, aunque no existen especificaciones para esta determinación, es importante conocerlo, debido a que algunos excipientes son más funcionales a ciertos valores de pH, y además que se consideró para establecer los rangos a utilizar en la prueba de pH de máxima estabilidad. Las pruebas de caracterización del ácido láctico

---

anteriormente citadas, tuvieron como finalidad conocer las propiedades fisicoquímicas, pureza e identidad del ácido láctico y proporcionaron datos útiles para el estudio de formulación del producto.

Debido a que el ácido láctico no cuenta con electrones resonantes en su estructura, no pudo observarse con lámpara UV; como se muestra en el Anexo 4 placas cromatográficas. Por lo tanto, para poder observarlo y darle seguimiento durante el proyecto, se utilizó la técnica de cromatografía en capa fina y para hacerlo visible se utilizó el indicador ácido-base azul de bromocresol que hace posible observar a los ácidos carboxílicos.

El valor de  $R_f$  obtenido para la referencia y las muestras estuvieron en el intervalo de 0.7 a 0.74, esta variación se debió a que las placas fueron realizadas en porta objetos con silica gel y no se utilizaron placas o laminas analíticas para cromatografía en capa fina, por lo que no fueron del mismo grosor y las aplicaciones tanto de la muestra como la referencia no se aplicaron con microjeringas, sino con capilares, debido a esto hubo variación en el tamaño y forma de la mancha; dificultando con esto la medición del  $R_f$ ; por esto se observaron las variaciones, como se observa en los resultados de los cuadros del 17 al 21.

Para determinar la estabilidad intrínseca del ácido láctico, se realizó un estudio del mismo en solución y puro en las condiciones mostradas en el cuadro 17 y 18, al finalizar dicho estudio, se observó que durante las 6 semanas, su estabilidad no varía en luz, 40°/75% HR y 60° C. Físicamente presentó cambios en el olor, pues de un olor inicial suave a “leche agria” a la sexta semana se aprecia un olor más concentrado. Pero químicamente al comparar los valores de  $R_f$  de la muestra y de la referencia no se observaron variaciones.

En los resultados obtenidos de cromatografía en capa fina, para la condición de NaOH mostrados en el cuadro 18, se observó una mancha azul en la base de la placa que reaccionó con el indicador utilizado (azul de bromocresol) que es un indicador ácido-base. De igual manera en las condiciones de  $Zn/H^+$  y HCl se identificaron manchas



---

amarillas. Teniendo en cuenta que para las condiciones se utilizaron ácidos e hidróxido como catalizadores y que reaccionan en presencia del indicador, se recomiendan realizar los estudios pertinentes para identificar de qué compuestos se tratan.

Para la prueba de pH de máxima estabilidad los resultados se muestran en el cuadro 19, se observó un comportamiento estable del ácido láctico en los rangos de pH 1.2 a 6, lo que representó una ventaja para la posterior formulación de la crema, debido a que el pH requerido para la formulación de un exfoliante es de 3-4, de acuerdo a *O.Barel André (2001)*<sup>18</sup>, los exfoliantes que contengan alfa hidroxácidos en cremas y lociones, son seguros cuando: la concentración de AHA sea del 10% o menos y el producto final tenga un pH de 3.5 o mayor.

Con respecto a la prueba de compatibilidad con excipientes, en los resultados mostrados en el cuadro 20 y 21, el ácido láctico se mostró compatible con la mayor parte de los excipientes, excepto: la trietanolamina presentó cambio físico (color) hacia la 5° semana de transparente a un color amarillo a 40°/75% HR y a 60° C presentó el mismo cambio en la segunda semana; de acuerdo a *Rowe C.R. (2009)*<sup>42</sup>, la trietanolamina no es estable en presencia de ácidos y bases fuertes y debido a que la compatibilidad se llevó a cabo a temperaturas altas y en presencia del ácido láctico, esta se vio afectada físicamente. Se incluyó en la formulación, pues el cambio que presentó fue físico y se observó que la formulación no se vio afectada por la inclusión de esta, pues al finalizar el ciclaje la formulación no presentó cambio de color, olor o separación de fases.

En el caso del lauril sulfato de sodio, en la condición de 40° C/75% HR adicional al Rf de 0.72 correspondiente al ácido láctico, apareció en la cromatoplaqueta otra mancha con un Rf de 0.4 a partir de la semana cuatro y a 60° C dicha mancha se presentó a la segunda semana, *Rowe R.C. (2009)*<sup>42</sup> advierte que a pH de 2.5 el lauril sulfato de sodio sufre hidrólisis para dar el alcohol de lauril y bisulfato de sodio, por lo que; se presume una posible degradación, pese a esto, se decidió incluirlo en la formulación debido a que se requiere una cantidad baja de lauril sulfato de sodio en la formulación .

---

No se pudo obtener resultado de la glicerina a la 6<sup>a</sup> semana a 60° C de compatibilidad, debido a que no se contó con la muestra.

Con los resultados obtenidos en la compatibilidad, se observó que los excipientes que mostraron una interacción a las condiciones sometidas, no pueden incluirse en la formulación, pero debido a que la cantidad de lauril sulfato de sodio que fue necesaria para la formulación de la crema fue relativamente pequeña y el cambio observado en la trietanolamina fue físico (cambio de color), se incluyeron en la formulación, a reserva de la necesidad de realizar los estudios de compatibilidad de estos excipientes de acuerdo a las proporciones de dichos excipientes en la formulación y complementando con estudios de estabilidad acelerada de la formulación desarrollada y así determinar si efectivamente existe una interacción de los excipientes en la formulación.

Una vez concluida la compatibilidad, se procedió a la formulación, proponiendo 7 formulaciones diferentes a escala laboratorio (50 g) con los excipientes seleccionados, realizando combinaciones, variando porcentajes y mezclas; seleccionando aquellos que le confirieran a la formulación las características deseadas. La formulación 1 presentó una textura dura y a la formulación 2 le faltó emulgente pues presentó separación de fases, por lo que ambas fueron descartadas. Las formulaciones 3 y 4 presentaron las características adecuadas para la crema, pero tuvieron una apariencia grasosa (cremosa) y con el tiempo tenderán a flocular, debido a la baja cantidad de emulgente que contienen, por lo tanto fueron descartadas. La formulación 5 se descartó, pues al tener como base la lanolina etoxilada, esta le confirió a la crema un olor desagradable y un color amarillo claro. La formulación 6 presentó un color blanco lechoso agradable a la vista y un olor característico a ácido láctico que no resultó molesto, esto último sirvió para enmascarar el olor a grasa de algunos excipientes de la fórmula.

La formulación 7 presentó la textura adecuada, esto se logró modificando la cantidad de las bases grasas; posteriormente se prosiguió a fabricar un lote de 150 g de dicha formulación realizándole las pruebas de control de calidad de la forma farmacéutica, los

---

resultados se muestran en el cuadro 25. Dichos criterios debían ser similares a los obtenidos en el escalamiento y el ciclaje.

Al ser establecidos los criterios de control de calidad de la formulación 7, se procedió a fabricar el lote piloto de 500 g y 1000 g. Comparando los resultados de las pruebas de control de calidad del lote de 150 g contra los de los lotes de 500 g y 1000 g, se observó que son similares, por lo que la cantidad de los excipientes y el método de fabricación no afectaron las propiedades de la crema al efectuar el escalamiento.

La apariencia de todas las formulaciones obtenidas se pueden observar en el Anexo 7.

Durante el escalamiento de la formulación 7 se controlaron todas las variables durante el proceso, desde el surtido de los excipientes, la temperatura y la velocidad de agitación durante la fabricación. La apariencia de la formulación, es otra característica que se busca preservar durante el escalamiento, pues se desea que el producto que se obtiene al inicio (150 g) y final del escalamiento (1000 g) conserven las mismas características, pues pueden presentarse problemas en la fabricación a diferentes tamaños de lote y no obtener un producto homogéneo.

Debido a que el ácido láctico es un producto derivado de la leche, se decidió no adicionar un colorante artificial, pues, la crema por sí misma, presenta un color blanco “lechoso” agradable a la vista, por la misma razón se decidió no agregar una fragancia, pues el ácido láctico también presenta un olor característico a “suero de leche” que perdura en la formulación y no resulta desagradable; estas características ayudarían a que el consumidor diferencie esta crema de las demás que pudiera utilizar lo cual evita que confunda su uso para otros propósitos.

El lote de 1000 g fue sometido a un estudio de ciclaje, acondicionándolo en 2 diferentes tipos de materiales de empaque, realizando el control de calidad inicial y final correspondiente para dicho estudio, con el fin de determinar si los criterios de calidad

---

del producto se ven afectados por el material de empaque. En el cuadro 27 se muestran los resultados de las pruebas a las que fueron sometidas las muestras acondicionadas en los dos tipos de frascos pomaderos de PVC (opacos y transparentes), observándose que la muestra del frasco pomadero opaco presentó una viscosidad menor (39666 cPs) con respecto a la del frasco transparente (59333 cPs).

Los resultados obtenidos con respecto a la viscosidad después del ciclaje (40 ° C, 20 ° C y refrigeración) cambiaron de un valor inicial para el frasco opaco de 15833 cPs con respecto a la 39666 cPs final y de un valor inicial de 15833 cPs con respecto a la de 59333 cPs final para el transparente, esto lo explican *Aulton (2004)*<sup>8</sup> y *Lachman (1989)*<sup>9</sup>, como sigue: “ la evaluación precisa del efecto de un cambio de proceso en la viscosidad debe reconocer el efecto de las condiciones de la muestra tales como la temperatura, historia de procesamiento de la muestra, y la edad. El almacenamiento del producto a una baja temperatura (pero por encima del punto de congelación) aumentará la viscosidad de la fase continua y también reducirá la energía cinética del sistema”. A pesar del cambio en la viscosidad, no se presentaron cambios en la apariencia, textura y en la estabilidad de la crema.

Como se observa en el cuadro 28, las características físicas de la crema no varían de un frasco contenedor a otro. Es importante mencionar que en los dos frascos se presenta una ligera cantidad de agua en el fondo, lo cual como indica *Aulton (2004)*<sup>8</sup>, se debe a las condiciones propias del ciclaje (refrigeración y temperatura alta), pues al almacenar el producto a una baja temperatura (pero por encima del punto de congelación) aumentará la viscosidad de la fase continua y también reducirá la energía cinética del sistema.

Es importante mencionar que la prueba de límites microbianos aplicada a emulsiones, es de vital importancia, pues al tratarse de una crema que presenta una distribución aceite en agua (Ac/Ag) y por lo tanto esta constituida en su mayoría por agua, es muy factible que pudiera existir contaminación con microorganismos sobre todo hongos y levaduras; por lo que esta prueba es importante para garantizar la conservación óptima del producto

---

durante su vida de anaquel y durante su uso. Los resultados expuestos en la cuadro 28, muestran que no existe diferencia entre los dos tipos de frascos utilizados y no se encontró contaminación por microorganismos en la producción y en el acondicionamiento de la crema. Dicho lo anterior, se determinó que se puede utilizar sin inconvenientes, cualquiera de los frascos propuestos para acondicionar la crema.

La cantidad de ácido láctico presente en la crema no se cuantificó, debido a que no existe un método analítico para dicho objetivo, por lo que se decidió comprobar su presencia en la formulación por medio de cromatografía en capa fina. Se sugiere desarrollar un método analítico para cuantificar la cantidad de ácido láctico presente en la crema obtenida. Por lo anterior, en el seguimiento del ácido láctico en la formulación durante el ciclaje, no se observaron variaciones cuando se corre una muestra de crema contra la referencia de ácido láctico, pues presentaron un Rf de 0.72.

Una de las pruebas a evaluar de mayor importancia es la apariencia del producto, ya que además de ser un indicativo de calidad, es un factor importante para que el consumidor pueda elegir esta crema sobre otros productos, por lo que no deben existir cambios entre la apariencia inicial y la final del producto.

---

## ***VIII. Conclusiones***

- ❖ Se caracterizó el ácido láctico obteniendo sus propiedades fisicoquímicas, determinando que es estable a la reducción, oxidación, hidrólisis ácida, hidrólisis básica, luz, humedad, temperatura y a un pH de 1.2 a 6, luz, humedad y temperatura; permitiendo con esto el desarrollo de la formulación de la crema.
- ❖ Se seleccionaron los excipientes adecuados para desarrollar la crema de ácido láctico al 10%.
- ❖ Se establecieron los criterios de calidad de la crema para su uso como coadyuvante en el tratamiento alternativo del acné vulgaris.
- ❖ La viscosidad se vio afectada, debido al cambio de temperaturas al que se sometieron las muestras durante el ciclaje, lo cual no afectó su aspecto y la integridad de la crema, por lo que se presume que al almacenarse a temperatura ambiente (25 ° C) no se verán afectadas sus propiedades.
- ❖ Las propiedades fisicoquímicas y microbiológicas de la crema no se vieron afectadas durante el ciclaje al acondicionarse en frascos pomaderos de PVC traslúcidos y transparentes con tapa de rosca.

---

## ***IX. Sugerencias***

- ❖ Realizar estudios de compatibilidad a la trietanolamina y al lauril sulfato de sodio de acuerdo a las proporciones en las que se encuentran en la formulación para determinar su interacción con el ácido láctico.
- ❖ Diseñar y validar el método analítico para cuantificar el ácido láctico en la formulación desarrollada.
- ❖ Realizar estudios de estabilidad acelerada del producto de acuerdo a la NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de medicamentos.
- ❖ Diseñar la etiqueta adecuada para el producto de acuerdo a la NOM-141-SSA1/SCFI-2012, Etiquetado para productos cosméticos preenvasados. Etiquetado sanitario y comercial.

---

## **X. Referencias bibliográficas**

- 1) Marcano ME, González F. Barrera Cutánea. *Dermatol Venez.* 2006; 44(2):5-7.
- 2) Villarreal Carvajal AM. Formulación de una nano emulsión dermocosmética, nutritiva y regeneradora de la piel [tesis de maestría]. Venezuela: Universidad de Los Andes. Facultad de Ciencias, 2004.
- 3) Whittle P C, Baldassare P G. Ultrasonografía de piel y anexos. *Chil Radiol.* 2004; 10(2): 81-88.
- 4) Sánchez Umaña I, Quesada González A, Cedeño Quesada ML. Lesiones elementales en Dermatología. *Rev Méd Costa Rica Centroamérica.*2010; 594 (LXVII): 345-348.
- 5) Vásquez Lobo B, Vásquez Lobo A. Piel y embarazo. *MEDUNAB.* 2002; 5(14): 83-94.
- 6) Arenas R. Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento. 4ª ed. China: MacGraw-Hill; 2009.
- 7) Flores J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. 3º ed. Barcelona. España Masson; 1998.
- 8) Aulton ME. Farmacia la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2º ed. Reino Unido; 2004.
- 9) Lachman L, Lieberman HA, Kaing JL, eds. The theory and practice of the industrial pharmacy, 3rd ed. U.S.A. Lea & Febiger; Philadelphia, 1989.



- 
- 10) Ariza Osorio AM. Sistemas transdérmicos: influencia del tipo de membrana en la transferencia del ácido salicílico a través de la piel [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Farmacia. Departamento de farmacia y tecnología farmacéutica. 2004.
  - 11) Hoyos López de MC, Pascual Pérez JM. Acné: orientación diagnóstico-terapéutica. *Pediatr Integral*. 2004; 8(3):235-242.
  - 12) Santamaría González V. Acné vulgar o juvenil. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2000; 9(1): 49-56.
  - 13) Wilkinson JB, Moore RJ. *Cosmetología de Harry*. Madrid. Ediciones Díaz de Santos; 1990.
  - 14) Camacho Martínez FM. Acné. Concepto, epidemiología y etiopatogenia. *Fomeco piel*. 2007; 22(9):467-75.
  - 15) Gilaberte Calzada Y. Dermatología pediátrica: ¿Qué hay de nuevo en el acné? *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2009; 11(17):303-316.
  - 16) Solórzano S, Contreras G, Pérez C. Aspectos epidemiológicos y percepciones del acné vulgar en escolares de secundaria del Cono Sur de Lima – Perú. *Folia dermatol*. 2005; 16 (3): 113-118.
  - 17) Illanes MDS, Orihuela NA, Pozzo, GM et al. Acné. *Rev Paceaña Med Fam*. 2006; 3(3): 6-9.
  - 18) André O, Barel MP, Howard IM. *Handbook of cosmetic science and technology*. New York. Marcel Dekker Inc; 2001.

- 
- 19) Herane MI. Actualización terapéutica en acné vulgaris. *Dermatol Pediatr. Lat.* 2005; 3(1): 5-19.
- 20) Balboa Benavente S. Química de coordinación de iones metálicos en estado de oxidación II derivados de alfa-hidroxicarboxilatos [tesis doctoral]. España: Universidad de Santiago de Compostela. 2007.
- 21) Yu RJ, Van Scott EJ. Alpha-hydroxyacids and carboxylic acids. *Cosmetic Dermatol.* 2004; 3(2): 76-87.
- 22) López Martín-Prieto S, Sánchez Conejo MJ. Peeling químico con ácido tricloroacético. Un peeling clásico de máxima actualidad. *Actas Dermosifiliogr.* 2001; 92(12):537-547.
- 23) Wee Y-J, Kim J-N, Ryu H-W. Biotechnological production of lactic acid and its recent applications. *Food Technol Biotechnol.* 2006; 44 (2): 163–172.
- 24) Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 10<sup>a</sup> Ed. Secretaría de Salud Pública. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. México. 2004.
- 25) Gibson M, Editor. *Pharmaceutical preformulation and formulation.* U. S. A. CRC Press; 2001.
- 26) Carlet E. *Cosmética para farmacéuticos.* Zaragoza, España. Editorial Acribia; 1996.
- 27) Genaro Remington A. *Farmacología.* 20<sup>o</sup> ed. Vol I. Argentina. Editorial Medica Panamericana; 2003.

- 
- 28)** Popovich N, Ansel H. Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems. 5<sup>a</sup> ed. Lea and Febiger; 1990.
- 29)** Escuela de Ingenieros Farmacéuticos. Tecnología farmacéutica. Texto para el ingeniero farmacéutico. 4<sup>a</sup> ed. Zaragoza, España. Editorial Acribia; 1981.
- 30)** Atwood D, Florence A. Physicochemical principles of pharmacy. 4<sup>a</sup> ed. Pharmaceutical Press; 2006.
- 31)** Kim C-J. Advanced pharmaceuticals physicochemical principles. CRC Press; 2004.
- 32)** Vásquez López DA. Comparación del costo y el beneficio en la fabricación de emulsiones cosméticas de acuerdo al consumo energético [Tesis]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ingeniería. 2008.
- 33)** Aranberri I, Blinks BP, Clint JH et al. Elaboración y caracterización de emulsiones estabilizadas por polímeros y agentes tensoactivos. Rev Iberoam Polim. 2006; 7(3):211-231.
- 34)** Diario Oficial de la Federación. NOM-R-50/2-1981. Guía para la redacción, estructuración y presentación de las normas oficiales mexicanas. Parte 2 Materias primas y productos farmacéuticos. 1981.
- 35)** Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. Guía de estabilidad de productos cosméticos. Brasilia. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. 2004.
- 36)** Olaya EES, García CRG, Torres PNS, et al. Caracterización del proceso productivo, logístico y regulatorio de los medicamentos. Vitae. 2006; 13(2):69-82.

- 
- 37) Sarabia Martínez M, López Arellano R, Rivera García P, et al. Estabilidad de fármacos y medicamentos. UNAM. FES Cuatitlán; 2004.
- 38) Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. 2013.
- 39) Ugalde Hernández M, Navarrete Castro A, Trejo Miranda JL, et al. Procedimiento Normalizado de Operación para realizar la prueba de consistencia y diámetro de dispersión en semisólidos. UNAM. FES Zaragoza. 2009.
- 40) Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-089-SSA1-1994, Bienes y servicios. Métodos para la determinación del contenido microbiano en productos de belleza. 1994.
- 41) Mazo P, Ríos LA, Restrepo G. Síntesis de poli ácido láctico y poli ricinoleato empleando calentamiento por microondas y su utilización en la producción de termoplásticos de poliuretano. *Polímeros*. 2011; 21 (2):83-89.
- 42) Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of pharmaceutical excipients. 6<sup>a</sup> ed. Pharmaceutical Press; 2009.
- 43) Diario Oficial de la Federación. 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). 2006.
- 44) Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-141-SSA1/SCFI-2012, Etiquetado para productos cosméticos pre-ensados. Etiquetado sanitario y comercial. 2012.

- 
- 45) Ahuja S, Alsante KM. Handbook of isolation and characterization of impurities in pharmaceuticals. Vol 5. California, U.S.A; 2003.
- 46) Vera Toledo JL, López Rojas L, Torres Yépez Z. Los alfa-hidroxiácidos sus usos terapéuticos en Dermatología. *Dermatol Venez*, 1995; 33(4):145-148.
- 47) Costa E, Correa O, Orlandi C, et al. Evaluación del efecto irritante e hidratante de ésteres de alfa-hidroxiácidos. *Anal. Real Acad. Nal. Farm.* 2006; 69(2): 303-316.
- 48) Ramírez Naranjo SP. Los peelings químicos como alternativa actual de tratamiento. *Estética*. 2010; 1(2):7-16.
- 49) Ponzio HA. XVII Jornadas de actualizaciones terapéuticas dermatológicas y estéticas. 1ª Reunión Interdisciplinaria de rejuvenecimiento facial. Resúmenes de reuniones científicas. *Act Terap Dermatol.* 2008; 31(2): 174-185.

---

## ***XI. Anexos***

### ***Anexo 1 Orden de producción crema de ácido láctico***



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA

#### **ORDEN MAESTRA DE PRODUCCIÓN**



#### **Crema ácido láctico al 10%**

**Producto: ácido láctico al 10%**

**Forma farmacéutica: crema**

**Presentación: 50 g**

**Uso: docencia**

**Tamaño de lote de producción: 500 g**

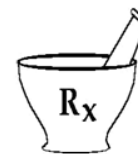
#### **Fórmula unitaria**

**Cada 100 g contiene:**

| <b>Excipiente</b>           | <b>Gramos</b> | <b>Porcentual</b> |
|-----------------------------|---------------|-------------------|
| <b>Ácido láctico</b>        | 10            | 10                |
| <b>Acido esteárico</b>      | 0.2           | 0.2               |
| <b>Alcohol cetílico</b>     | 7             | 7                 |
| <b>Manteca de Karité</b>    | 20            | 20                |
| <b>Tween 80</b>             | 3.2           | 3.2               |
| <b>Span 60</b>              | 3             | 3                 |
| <b>Trietanolamina (TEA)</b> | c.s.p. pH 3-4 |                   |
| <b>Urea</b>                 | 1             | 1                 |
| <b>BHT</b>                  | 0.02          | 0.02              |
| <b>Propilenglicol</b>       | 10            | 10                |
| <b>Metilparabeno</b>        | 0.2           | 0.2               |
| <b>Propilparabeno</b>       | 0.02          | 0.02              |
| <b>EDTA</b>                 | 0.3           | 0.3               |
| <b>Agua</b>                 | c.b.p. 100    |                   |
| <b>Total</b>                | 100           | 100               |



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



### ORDEN MAESTRA DE PRODUCCIÓN

#### Crema ácido láctico al 10%

#### Equipos e instrumentos

- Balanza analítica
- Mezclador marca caframo y aditamentos
- Propela de moño
- Nuez para caframo
- Soporte universal
- Parrilla de calentamiento
- Potenciómetro

#### Material

- Vaso de acero inoxidable 2000 mL
- Vasos de acero inoxidable 150 y 250 mL
- Espátulas de acero inoxidable con mango de madera
- Agitadores de vidrio
- Probeta 500 mL
- Lienzos de tela tipo magitel
- Termómetro 150° C

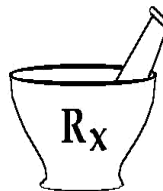
#### Precauciones de producción

- Cuidar la velocidad de mezclado y el tiempo de mezclado
- Cuidar la temperatura de fundición de la fase oleosa
- Enfriar completamente antes de vaciarlo a la bolsa

**Anexo 2 Procedimiento de producción**



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



**PROCEDIMIENTO DE PRODUCCIÓN**

**PRODUCTO:** Crema ácido láctico **LOTE:**        **TAMAÑO DE LOTE:**       

| PROCEDIMIENTO  | REALIZÓ | SUPERVISÓ | FECHA Y HORA |
|--|---------|-----------|--------------|
| <p>Liberación de área</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Identificación y área de trabajo.</li> <li>2) Lavar las superficies con agua y jabón.</li> <li>3) Enjuagar con agua purificada.</li> <li>4) Sanitizar con hipoclorito de sodio al 5 %.</li> <li>5) Identificar con etiqueta adecuada de limpieza aprobada.</li> </ol> <p>Proceso de producción</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Surtir ___ g de ácido láctico, ___ g de manteca de Karité, ___ g de propilenglicol, ___ g de metilparabeno, ___ g de propilparabeno, ___ g de alcohol cetílico, ___ g de ácido Esteárico, ___ g tween 80, ___ g de span 60, ___ g de BHT, c.s.p. pH 3-4 de TEA, g ___ de EDTA y ___ g de urea.</li> <li>2) Pesar un vaso de acero inoxidable de ___ mL y registrar el peso. Calentar la fase acusa (B) (propilenglicol, propil y metil parabeno) hasta lograr la disolución de los parabenos en el propilenglicol. Una vez disueltos, agregar la urea, el EDTA y el tween 80.</li> <li>3) En un vaso de acero inoxidable de ___ L colocar la</li> </ol> |         |           |              |

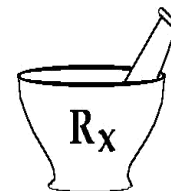


|   |  |  |  |
|---|--|--|--|
| <p>fase (C) (ácido láctico, agua). Medir el pH con ayuda de un potenciómetro calibrado. Ajustar el pH de TEA con la c.s.p. para un pH de 3 a 4.</p> <p>4) Pesar un vaso de acero inoxidable de ____ mL y registrar el peso. Calentar la fase oleosa (A) (manteca de Karité, span 60, ácido esteárico y el alcohol cetílico) a 70° C, monitoreando la temperatura con ayuda de un termómetro con escala de 150° C.</p> <p>5) Agregar la fase (B) a la (C) y homogenizar con ayuda de una varilla de vidrio para formar la fase (D).</p> <p>6) Agregar la fase (D) a la (B) con agitación en el caframo equipado con una paleta de moño a velocidad 2 por 25 minutos o hasta que la emulsión se observe homogénea.</p> <p>7) Dejar enfriar en el vaso.</p> <p>8) Una vez frío, vaciar el producto en una bolsa de ____kg o en un bote de plástico opaco de boca ancha. Identificar con etiquetas “producto a granel” y “Uso no autorizado”.</p> <p>9) Realizar las pruebas correspondientes.</p> <p>10) Rechazar o aprobar el lote.</p> <p>11) Acondicionar si el resultado es lote aprobado.</p> |  |  |  |
|---|--|--|--|

**Anexo 3 Orden de acondicionamiento**



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA  
PROCEDIMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO**



**PRODUCTO:** Crema ácido láctico      **TAMAÑO DE LOTE:** \_\_\_\_\_

**PRESENTACIÓN:** Frasco pomadero de PVC con tapa de rosca con capacidad de 50 g

| PROCEDIMIENTO  | REALIZÓ | SUPERVISÓ | FECHA Y HORA |
|--|---------|-----------|--------------|
| <p>Liberación de área</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Identificación y área de trabajo</li> <li>2) Lavar las superficies con agua y jabón</li> <li>3) Enjuagar con agua purificada</li> <li>4) Sanitizar con hipoclorito de sodio al 5 %</li> <li>5) Identificar con etiqueta adecuada de limpieza aprobada</li> </ol> <p>Proceso de acondicionamiento</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Cerciorarse que la balanza analítica se encuentre sobre una superficie firme y que se encuentre nivelada, si no es así nivelarla con ayuda del manual correspondiente. Encenderla y tarar el equipo.</li> <li>2) Lavar con agua y jabón el material de empaque y sanitizarlo con etanol. Dejar que se sequen por sí solos en posición invertida sobre un paño limpio y seco.</li> <li>3) Pesar un frasco limpio y seco, registrar el peso. Comenzar a llenar utilizando la bolsa que contiene la emulsión como un embudo para facilitar el</li> </ol> |         |           |              |

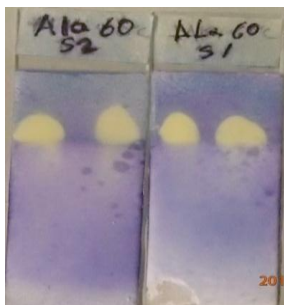
---

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
| <p>llenado.</p> <p>4) Llenar hasta que el peso marcado en la balanza sea de 50 g, colocar la tapa e identificar mediante una etiqueta el tipo de material de empaque y el lote.</p> <p>5) Proceder como indica el punto 3 y 4 hasta acondicionar la totalidad del lote. Colocar los frascos acondicionados en una caja hecha a medida, forrada e identificada adecuadamente.</p> <p>6) Apagar y desconectar la balanza analítica. Cerciorarse de retirar el material ajeno al área de acondicionamiento.</p> |  |  |  |
|--|--|--|--|

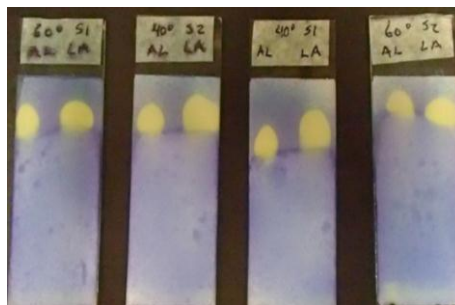
---

**Anexo 4 Placas cromatográficas**

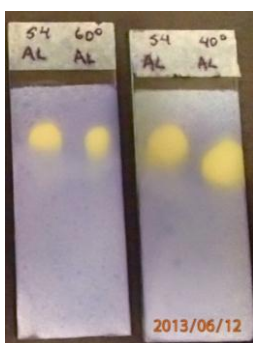
**Estabilidad del ácido láctico (A.L.)**



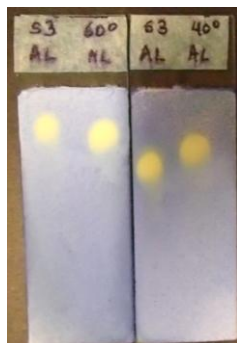
**a) \*Semana 1 y 2 A.L. 60°**



**b) \*Semana 1 y 2 A.L. 60 y 40°**



**c) Semana 4 A.L. 60 y 40°\***



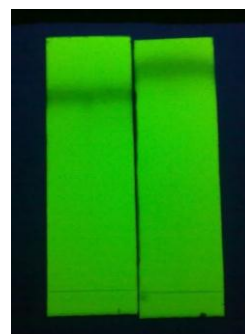
**d) Semana 3 A.L. 60 y 40°\***



**e) Semana 6 A.L. 60 y 40°\***



**f) Crema ácido láctico después de ciclaje\*\***



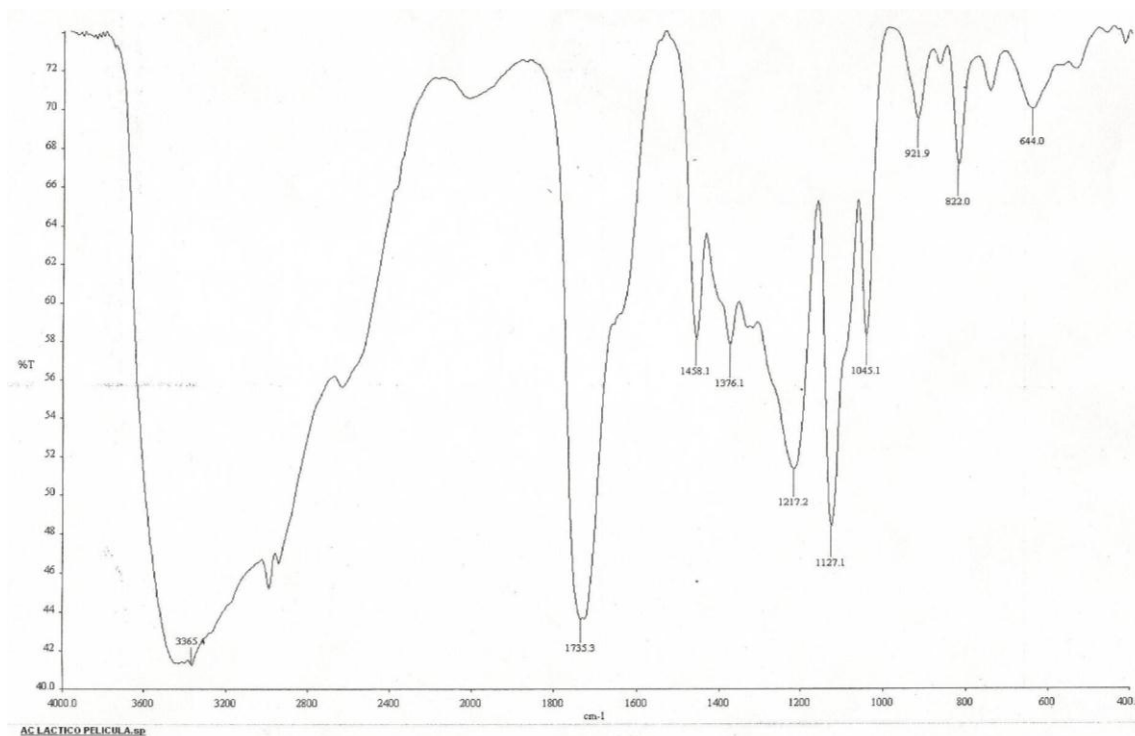
**g) Ácido láctico revelado con lámpara UV\*\*\***

\*Estabilidad del ácido láctico a diferentes condiciones a través del tiempo.

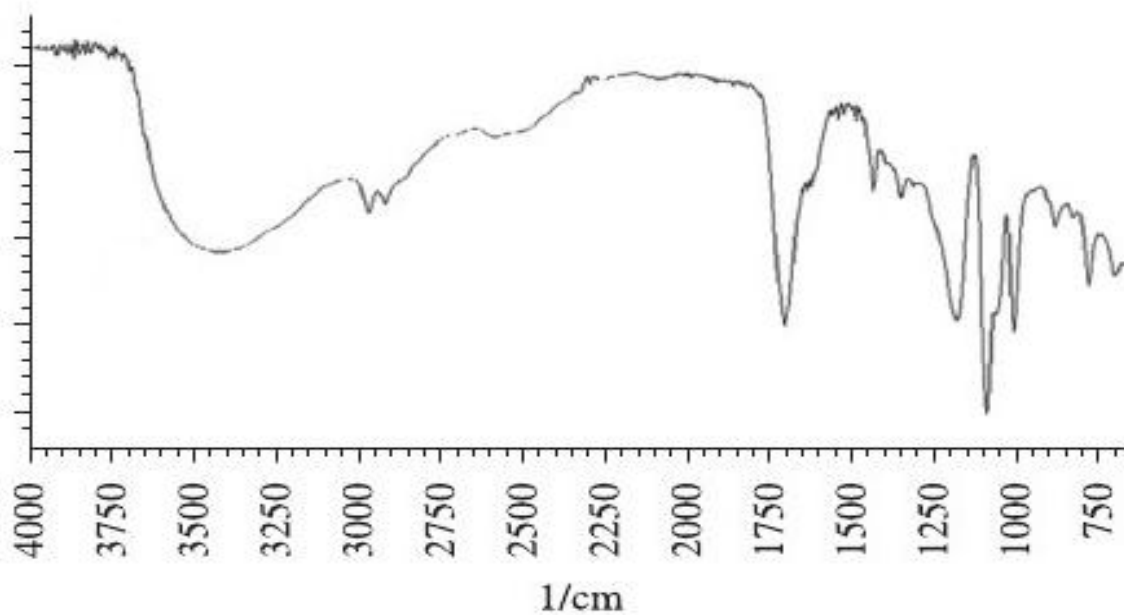
\*\*Comportamiento del ácido láctico en la formulación después del ciclaje.

\*\*\*El ácido láctico no es visible con luz UV.

**Anexo 5 IR de Ácido Láctico**



**IR ácido láctico droguería Cosmopolita, técnica de película.**



**IR ácido láctico<sup>41</sup>.**

Anexo 6 **Certificado de análisis Droguería Cosmopolita**



|                              |                     |
|------------------------------|---------------------|
| Cliente: ELIA CRUZ           |                     |
| O.C.: N/A                    | Factura/rem: 269648 |
| Cantidad: 250g               |                     |
| Fecha de impresión: 22.01.14 |                     |

## CERTIFICADO DE ANÁLISIS

|                                   |                            |
|-----------------------------------|----------------------------|
| PRODUCTO: ACIDO LACTICO 88% FCC   | CODIGO: 0146               |
| LOTE: 1211001759                  | REFERENCIA: 146/123/050313 |
| Fecha de fabricación: 19.nov.2012 | Cantidad: 96 Kg            |
| Fecha de caducidad: 19.nov.2017   |                            |

| DETERMINACION                           | ESPECIFICACIONES          | RESULTADOS            |
|---|---------------------------|-----------------------|
| Identificación                          | Pasa la prueba            | Pasa la prueba        |
| Apariencia                              | De incoloro a amarillento | Incoloro/transparente |
| Valoración (Acido Láctico total)        | 87.5 – 88.5 %             | 88.0%                 |
| Color                                   | APHA ≤ 50 ppm             | 20                    |
| Densidad (20°C)                         | 1.20 – 1.22 g/ml          | 1.21                  |
| L (+) contenido (S)                     | ≥ 97 %                    | Pasa la Prueba        |
| Sulfatos                                | ≤ 10 ppm                  | Pasa la prueba        |
| Cianuro                                 | ≤ 5 ppm                   | Pasa la prueba        |
| Metales pesados (como Plomo)            | ≤ 5 ppm                   | Pasa la prueba        |
| Cloruros                                | ≤ 10.0 ppm                | Pasa la prueba        |
| Hierro                                  | ≤ 10.0 ppm                | Pasa la prueba        |
| Cítrico, oxálico, fosfórico y tartárico | Pasa la prueba            | Pasa la prueba        |
| Plomo                                   | ≤ 0.50                    | Pasa la prueba        |
| Azúcares Reductores                     | Pasa la prueba            | Pasa la prueba        |

050313G9K3P16413

Este lote cumple con: FCC

LOS DATOS ANTERIORES FUERON PROPORCIONADOS POR NUESTRO  
PROVEEDOR

ATENTAMENTE  
DROGUERIA COSMOPOLITA S.A. DE C.V.

Q.F.B. GABRIELA HERNÁNDEZ MORALES  
CED. PROF. 3461019

---

**Anexo 7      *Apariencia de las formulaciones***



**a) \*Formulación 1**



**b) \*Formulación 2**



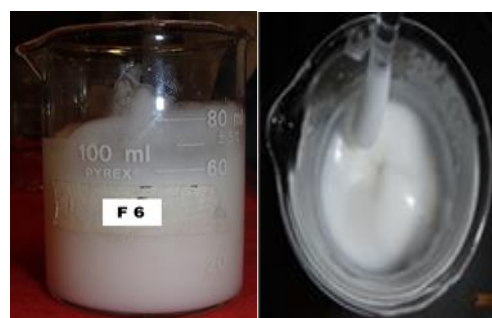
**c) \*Formulación 3**



**d) \*Formulación 4**



**e) \* Formulación**



**f) \*Formulación 6**



**g) \*Formulación 7**



**h) \*\*Formulación 7**

\*Apariencia de las formulaciones propuestas, lotes de 50 g.

\*\*Apariencia de las formulación 7, lote de 150 g para pruebas de control de calidad.

---

**Anexo 8**      **Determinación del tipo de emulsión**



**Método del colorante**



**Método del colorante**



**Método de dilución, formulación 4 (insoluble al agua)**



