



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES ZARAGOZA

“Desarrollo de una formulación de benzoato de bencilo  
como emulgel de aplicación tópica”

*TESIS*

*Que para obtener el título de  
Químico Farmacéutico Biólogo*

*PRESENTAN:*

*Ordaz Pérez José Luis*

*Soto Alcantar María de los Ángeles*

*DIRECTOR DE TESIS*

*M. en F. María de Lourdes Cervantes Martínez*

*ASESOR DE TESIS*

*Q. F. B. Teresa Benítez Escamilla*

*México D.F. Septiembre, 2015*



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## Tabla de Contenido

I.	INTRODUCCIÓN .....	3
II.	MARCO TEÓRICO .....	5
1.	Estudios de preformulación y formulación .....	5
1.1	Preformulación .....	5
1.2	Formulación .....	6
2.	Vía de administración tópica .....	7
2.1	La piel .....	7
2.2	Absorción .....	9
2.3	Formas farmacéuticas semisólidas .....	10
2.4	Excipientes para formas farmacéuticas semisólidas .....	16
2.5	Ventajas y desventajas del emulgel .....	18
2.6	Métodos de fabricación de emulsiones y geles .....	19
2.7	Controles de calidad a la forma farmacéutica .....	21
2.8	Escalamiento .....	21
2.9	Acondicionamiento .....	22
2.10	Ciclaje .....	22
3.	Escabiosis .....	23
3.1	Generalidades .....	23
3.2	Medios de contagio .....	24
3.3	Aspectos etiológicos .....	25
3.4	Tratamiento .....	26
3.5	Benzoato de bencilo .....	26
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	28
IV.	OBJETIVO GENERAL .....	29
V.	OBJETIVOS PARTICULARES .....	29
VI.	HIPÓTESIS .....	30
VII.	MATERIAL Y EQUIPOS .....	31
VIII.	METODOLOGÍA DE TRABAJO .....	33
IX.	PROCEDIMIENTOS .....	34
X.	RESULTADOS .....	50
XI.	ANÁLISIS DE RESULTADOS .....	68
XII.	CONCLUSIONES .....	74
XIII.	SUGERENCIAS .....	74
XIV.	ANEXOS .....	75
XV.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	88

## I. INTRODUCCIÓN

La escabiasis ó escabiosis, llamada también comúnmente sarna, es producida por un ácaro, *Sarcoptes scabiei hominis*, que excava túneles o surcos superficiales en la piel y se transmite por contacto personal directo. Las zonas cutáneas más vulnerables son los pliegues interdigitales de la mano, las muñecas, las axilas, los pezones, las nalgas y los órganos genitales (así como la cara en los niños). La cabeza y el cuello pueden verse afectados en los lactantes y los pacientes inmuno deprimidos. La primera manifestación clínica de la sarna suele el ser el prurito intenso y de predominio nocturno, que suele ir seguido, al cabo de 6 a 8 semanas de la infestación inicial, de lesiones secundarias en forma de excoriaciones eritematosas localizadas. Con posterioridad pueden aparecer lesiones papulares y urticariformes en cualquier parte del cuerpo. En los ancianos y los pacientes inmuno deprimidos pueden producirse en ocasiones infestaciones masivas, generalmente con formación de costras.<sup>1</sup>

La incidencia de la escabiosis presenta fluctuaciones clínicas en todo el mundo. En la década de 1960 la incidencia en Europa y América del Norte comenzó a aumentar y en 1980 había alcanzado niveles cercanos a la pandemia. Desde entonces, su incidencia se ha reducido, pero la enfermedad sigue siendo común. Nada menos que 300 millones de personas pueden verse afectadas en todo el mundo. Las condiciones de hacinamiento incrementan su prevalencia en la población, inclusive puede ocurrir de forma epidémica en las instituciones.<sup>1</sup>

La epidemia comenzó en México, en 1965, cuando se registraron los primeros grandes brotes en el estado de Durango y en Ciudad Netzahualcóyotl en el Valle de México, luego la sarna persistió por más tiempo de lo habitual, y en 1990 ocupaba ya el tercer lugar entre los padecimientos notificables a nivel nacional.<sup>2</sup>

Existen varias formas farmacéuticas de administración tópica, como son las pomadas, las cremas, las pastas, soluciones y los geles. Estos últimos han sido, recientemente, una de las formas farmacéuticas semisólidas de aplicación tópica más aceptadas entre los consumidores, por su apariencia, su buena penetrabilidad en piel, porque son lavables, producen sensación de frescor y son bien tolerados. Sin embargo tienen una gran desventaja y es que solo incorporan fármacos que son hidrosolubles, lo cual reduce la cantidad de fármacos que pueden incorporarse en esta forma farmacéutica. Debido a esta problemática surge el emulgel, que permite la incorporación de los fármacos hidrofóbicos en una emulsión a una base de gel, dando como resultado esta forma farmacéutica que es relativamente nueva y se está introduciendo al mercado debido a que posee características muy favorables para las formas farmacéuticas tópicas, como lo son su penetrabilidad en piel y su apariencia agradable.<sup>3</sup>

El benzoato de bencilo es un fármaco hidrofóbico que es utilizado como antisarnico, escabicida y ectoparasiticida. Su uso principal es contra la escabiasis, sin embargo, en el mercado este fármaco solo está disponible en solución tópica. El benzoato de bencilo en emulgel se implementa como una forma farmacéutica tópica, se propone desarrollar los estudios de preformulación y formulación con el fin de obtener un emulgel debido a que los geles y emulsiones son una forma cómoda y de fácil aplicación, este fue el principal objetivo planteado, de manera que se realizaron los estudios de preformulación los cuales corresponden a la caracterización, compatibilidad y estabilidad de dicho emulgel, con la finalidad de conocer sus características fisicoquímicas. El proceso de formulación fue el siguiente paso a seguir, desarrollando para ello, diez formulaciones diferentes eligiendo para el escalamiento la mejor formulación de acuerdo a sus propiedades físicas, acondicionándose en frascos de polietileno blanco.

## II. MARCO TEÓRICO

### 1. Estudios de preformulación y formulación

El desarrollo de nuevos productos en la industria farmacéutica es de suma importancia ya que estos tienen que cumplir ciertos estándares de calidad para poder entrar al mercado, que en si ya es extenso, para lo cual es indispensable, tener una formulación estable, esto se debe asegurar desde la preformulación.<sup>4</sup>

El individuo encargado del desarrollo del medicamento, intentará seleccionar la forma farmacéutica más conveniente y modificar cada una de las variables relativas a la formula y al proceso para conseguir alguna característica de calidad del producto en particular, sin perder de vista que el resto de las mismas pueden resultar afectadas. Debe entonces balancear todos estos factores para producir finalmente, la efectividad, seguridad, aceptación y estabilidad máxima posible de su producto.<sup>5</sup>

#### 1.1 Preformulación

La preformulación puede describirse como una fase del proceso de investigación farmacéutica y desarrollo en la que el farmacéutico responsable caracteriza las propiedades físicas y químicas del fármaco con el fin de proporcionar los datos esenciales para el desarrollo de formas farmacéuticas estables, seguras y eficaces.<sup>6</sup>

Se utilizan condiciones extremas (temperatura, luz, humedad) para promover la degradación del fármaco a evaluar, con el fin de identificar el mecanismo de degradación. El método analítico de elección típico es cromatografía líquida de alta resolución, pero puede usarse la cromatografía de capa fina (CCF) para saber si la molécula del fármaco se degrada.<sup>6</sup>

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 estas formas farmacéuticas.<sup>6</sup>

- a) Caracterización fisicoquímica: en la caracterización física se busca describir cualidades del principio activo aprovechables para el desarrollo de la

formulación, como el comportamiento al ambiente (higroscopicidad o deliquesencia). La caracterización química describe: estructura química, comportamiento iónico, estudio primario de descomposición, impurezas presentes, especificaciones iniciales, ensayos y métodos analíticos.<sup>7</sup>

- b) Estabilidad del fármaco: mediante los estudios primarios se permite evaluar la estabilidad a través de los tipos y mecanismo de descomposición (hidrólisis, oxidación, reducción, 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 adecuado para proteger la integridad del fármaco y el producto.<sup>7,8</sup>
- c) 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>6,7,8</sup>

## **1.2 Formulación**

Consiste en la mezcla de componentes para formar un producto específico. 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.<sup>7</sup>

## **2. Vía de administración tópica**

Es aquella que permite la absorción de un fármaco a través de la piel. Algunas medicaciones que son administradas rutinariamente por otras vías también pueden ser administradas transdérmicamente, aplicando un parche que produce una acción sostenida. Se incluyen en este procedimiento por ser de aplicación local sobre la piel.<sup>9</sup>

La terapéutica en dermatología puede ser tópica o sistémica; la tópica tiene tres objetivos fundamentales: el tratamiento local de alteraciones de la piel, el mantenimiento de las condiciones fisiológicas o estéticas y la protección de agentes externos como, las radiaciones solares. En cualquiera de estos casos, los preparados tópicos están formados por uno o más principios activos y un vehículo al que se incorporan para su aplicación sobre la piel; los primeros se establecerán en función de la patología a tratar, mientras que la elección del segundo dependerá de múltiples factores.<sup>9</sup>

Clásicamente, el principal alcance de la vía de administración tópica, ha sido la de protección del propio órgano cutáneo y el tratamiento de afecciones dermatológicas limitadas a los estratos superficiales cutáneos.<sup>10</sup>

Modificaciones estructurales dentro de un mismo grupo farmacológico, posibilitan acceder a fármacos más liposolubles y por ende más compatibles con los lípidos de la barrera epicutánea. La optimización de la concentración de fármaco realmente disuelto en el vehículo, permite alcanzar mayores concentraciones de principio activo en los estratos superficiales córneos y por ende, una mayor gradiente difusional dentro de la epidermis muerta, o sea dentro de la barrera epicutánea.<sup>10</sup>

### **2.1 La piel**

La piel es un órgano grande de varias capas, cubre una superficie de más de 20,000 cm<sup>2</sup>. La piel funciona como un órgano de defensa primaria contra el medio ambiente, de órgano sensorial, excretor y regulador de la temperatura corporal. Sus propiedades



permiten la protección contra la radiación ultravioleta (UV), oxidantes, microorganismos y agentes tóxicos.<sup>11,12</sup>

Las características de la piel varían de acuerdo con los sectores del organismo y también de un individuo a otro como son las superficie, el espesor, el color, la extensibilidad, la flexibilidad y su resistencia a la acción de agentes extremos potencialmente dañinos.<sup>13</sup>

Los descubrimientos recientes de la capacidad inmunológica y metabólica de la piel hacen que este tejido no sea visto como una barrera inerte, sino como un tejido vivo y dinámico cuyas características de permeabilidad son susceptibles al cambio.<sup>14</sup>

A pesar de que la piel es el órgano más grande su irrigación es pobre comparada con la de otros órganos (4% del gasto cardiaco diario). Clínicamente el bajo aporte sanguíneo a la piel representa una desventaja para el médico. Cuando se administran fármacos (en especial antibióticos) por vía sistémica es difícil alcanzar concentraciones terapéuticas en el tegumento, por esta razón los pacientes que presentan piodermas requieren de dosis altas y tiempos de administración prolongados.<sup>15</sup>

La piel está compuesta por las siguientes tres capas:

- a) **Epidermis:** Es la capa más superficial, más delgada y menos irrigada de la piel. Cuenta con 5 estratos que se han denominado del más profundo al más superficial como: basal, espinoso, granuloso, lúcido y córneo. Estas células se encuentran localizadas en el estrato basal, folículo piloso y en los ductos de las glándulas sudoríparas y sebáceas. Las estructuras de las células en la epidermis viable son fisicoquímicamente similares a otros tejidos vivos. Las células se mantienen unidas por tonofibrillas. El contenido de agua es de aproximadamente 90%.<sup>16</sup>
  
- b) **Dermis:** Está conformada por fibras (colágena, reticulares y elastina que son producidas por fibroblastos), sustancia intersticial (su función es: dar soporte a estas estructuras, lubricación, almacenamiento de agua y orientación de las

fibras). Asimismo, contiene los apéndices epidérmicos (son: folículos pilosos, músculos piloerectores, glándulas sebáceas, sudoríparas y especializadas).<sup>15</sup>

- 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, sostiene y nutre a la dermis, y de almacén de sustancias esteroideas.<sup>15,17,18</sup>

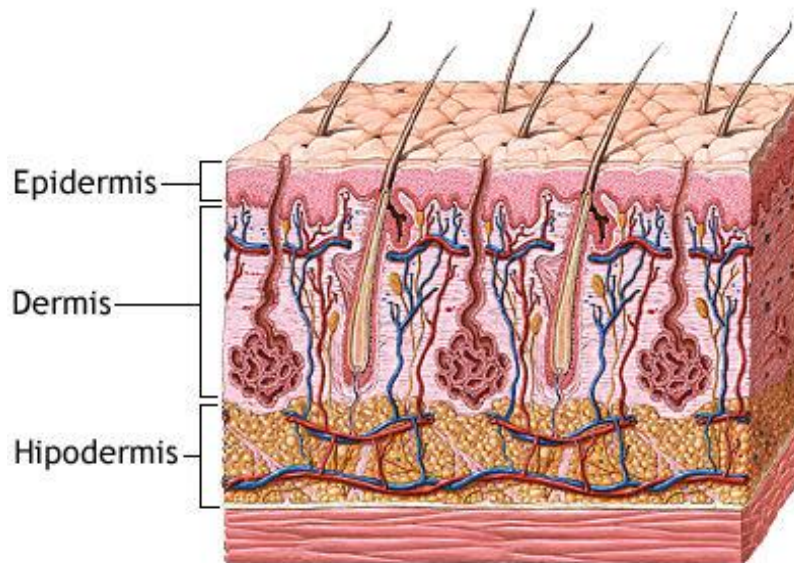


Figura1. Capas y estructura de la piel.<sup>19</sup>

## 2.2 Absorción

Es el paso a través de las estructuras cutáneas de los preparados dermatológicos. Una vez disuelto en su superficie, pueden atravesarla por tres vías:

- A través de los corneocitos de la capa córnea (vía transcelular): depende del tamaño de los corneocitos y es la vía principal de penetración.
- A través de los espacios intercorneocitarios: sólo representa el 5% del volumen de la capa córnea, por lo que su participación en la absorción es mínima.
- A través de los anejos cutáneos: también de escasa contribución.<sup>9</sup>

La absorción de fármacos y otros productos químicos en la piel está influenciada por varios factores como el tamaño molecular, lipofilia, pH de la formulación, la concentración penetrante, potenciadores químicos, hidratación de la piel, enzimas de la piel, la temperatura y las composiciones de formulación.<sup>20</sup>

Tres variables principales explican las diferencias en la velocidad de absorción de medicamentos por vía tópica o del mismo fármaco en diferentes vehículos: a) la concentración del principio activo en el vehículo; b) el coeficiente de partición entre el vehículo y el estrato córneo; y c) el coeficiente de difusión del medicamento en el estrato córneo.<sup>9</sup>

### ***2.3 Formas farmacéuticas semisólidas***

Son preparaciones de consistencia semisólida destinadas a ser aplicadas sobre la piel o sobre ciertas mucosas con el de ejercer una acción local o dar lugar a la penetración percutánea de principios activos; o por su propia acción emoliente o protectora. Tienen un aspecto homogéneo.

#### ***2.3.1 Emulsiones***

Son 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 continúan 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>21</sup>

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 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). También es posible formar emulsiones múltiples (Ag/Ac/Ag) y Ac/Ag/Ac).<sup>8</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. 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.<sup>22</sup>
- b) *Emulsiones 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 agentes protectores contra sustancias nocivas hidrófilas. Su inconveniente es el aumento de brillo graso que producen en la piel, generalmente son termolábiles.<sup>22</sup>
- c) *Emulsiones mixtas*. Los sistemas de doble emulsión forman las llamadas emulsiones mixtas, es decir, las combinaciones (Ag/Ac/Ag) ó 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).<sup>22</sup>

En la siguiente figura podemos observar los diferentes tipos de emulsiones.

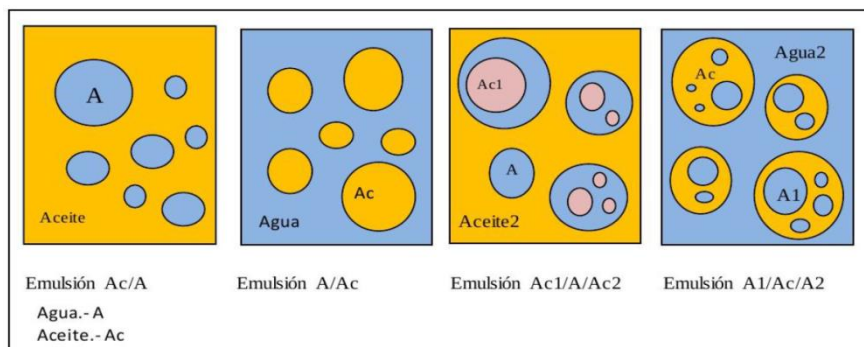


Figura 2. Tipos de emulsiones.<sup>23</sup>

A continuación se mencionan algunos métodos para la formación de emulsiones.

➤ *Método de formación de emulsiones mediante dispersión:* En este caso se procede a la ruptura de la base destinada a la fase interna, que luego se estabilizan en la fase continua. Para que la emulsión se forme, hay que estabilizar estas gotas antes de que se produzca su coalescencia. La ruptura en gotas es un proceso bastante rápido, así que la formación de la emulsión depende fundamentalmente de las velocidades relativas de los procesos de estabilización y coalescencia. El calor y los cambios de temperatura existentes durante el proceso ejercen una acción compleja sobre el proceso, debido a estos cambios que se producen simultáneamente afectan la viscosidad y la tensión superficial y es difícil establecer una relación directa entre emulsificación y coeficiente de reparto.<sup>20</sup>

➤ *Método de inversión de fase:* Este procedimiento aprovecha el fenómeno de la tensión interfacial para obtener gotas pequeñas a partir de películas de líquidos. Se prepara una emulsión muy concentrada de signo contrario al que se pretende obtener. Al ser la concentración de fase interna tan elevada, la fase externa se reduce a una fina película continua del líquido. Seleccionando bien, el tipo de emulsificante, se puede obtener un sistema en el que esta película sea inestable y se rompa en pequeñas gotas a medida que la fase interna sufre coalescencia. Las gotas de la nueva emulsión así formada son mucho más pequeñas que las de la emulsión de origen. Para aplicar esta técnica hay que disponer de un tensoactivo capaz de estabilizar, por lo menos temporalmente, una emulsión de signo opuesto a la emulsión final. La ventaja de esta técnica es que requiere muy poco aporte de energía mecánica y calor.<sup>24</sup>

Para llevar a cabo este método en la práctica se mezclan y calientan los agentes emulsificantes, la cantidad total de la fase interna de la emulsión final y una porción tan solo de la fase externa. Así se forma una emulsión de signo contrario a la final. Entonces se procede a añadir la cantidad restante de fase externa que en esta etapa se encuentra en forma dispersa. A medida que se adiciona mas, la

emulsión se concentra, hasta que llega un momento en que sufre la inversión de fase para dar la emulsión final.<sup>24</sup>

- *Método de la temperatura de inversión de fase:* durante la fabricación es habitual añadir la fase dispersa a la fase continua durante el mezclado inicial. Los demás componentes se disuelven antes de la mezcla en la fase en la que son solubles. Esto es particularmente importante cuando se preparan emulsiones Ag/Ac. No obstante las emulsiones Ac/Ag se elaboran con la técnica de inversión de fase, en la que la fase acuosa se añade lentamente a la fase oleosa durante el mezclado. Inicialmente se forma una emulsión Ag/Ac, pero, a medida que se agrega más fase acuosa, la emulsión se invierte para formar el producto deseado.<sup>8</sup>

### 2.3.2 Geles

El gel se define como una preparación semisólida, que contiene el o los fármacos y aditivos, constituido por lo general por macromoléculas dispersas en un líquido que puede ser agua, alcohol ó aceite, que forman una red que atrapa al líquido y que le restringe su movimiento, por lo tanto son preparaciones viscosas.<sup>21</sup>

Los geles se están utilizando con más frecuencia en tratamientos farmacéuticos y cosméticos por varias propiedades importantes, como su estado semisólido, su grado de claridad, facilidad de aplicación, remoción y uso. Los geles pueden ser usados debido a que:

- ✓ Sirven como vehículos para fármacos de aplicación tópica, como emolientes, vendajes oclusivos o como protección.
- ✓ Sirven como vehículos para fármaco de aplicación sobre las membranas mucosas.
- ✓ Su uso como cosméticos incluyen geles para baño, para después de afeitarse y pantallas solares.

- ✓ Son lubricantes para catéteres, bases para pruebas con parches cutáneos o geles de cloruro de sodio para electrocardiograma.
- ✓ Los geles permanentes se utilizan como matrices para preparaciones de liberación prolongada.<sup>6,25</sup>

A continuación se mencionará la clasificación de los geles.

a) Comportamiento frente al agua

- Geles hidrófilos o hidrogeles: Las bases generalmente consisten en agua, glicerol o propilenglicol, gelificados con agentes como tragacanto, almidón, derivados de la celulosa, entre otros.
- Geles hidrófobos, lipogeles u oleogeles: Las bases generalmente consisten en parafina líquida con polietileno o aceites grasos gelificados con silica coloidal, usar jabones de aluminio o zinc.<sup>6</sup>

b) En función del origen y/o naturaleza de los polímeros

- Polímeros naturales
- Polímeros naturales modificados
- Polímeros o copolímeros vinílicos
- Polímeros carboxivinílicos
- Polímeros acrílicos-acrilamidas<sup>25</sup>

c) Número de fases

- Geles monofásicos: Consisten en macromoléculas orgánicas distribuidas de modo uniforme a través de un líquido de manera que no existan límites aparentes entre las macromoléculas dispersas y el líquido.<sup>6</sup>
- Geles bifásicos: Cuando la masa del gel consiste en una red de partículas pequeñas separadas el gel se clasifica como sistema bifásico.<sup>6</sup>

d) Geles de emulsión

- Geles hidrófobos con emulsionantes: La capacidad de absorción de los geles hidrófobos puede elevarse apreciablemente por la adición de los emulsionantes adecuados. Generalmente forman con agua sistemas de emulsión Ag/Ac. Como emulsionantes se utilizan la mayor parte de los casos los alcoholes de lanolina.<sup>25,27,28</sup>

- Geles hidrófilos con emulsionantes: las bases de emulsiones hidrófilicas permiten mediante la adición de agua la preparación de geles de emulsión Ac/Ag.<sup>25,27,28</sup>

#### e) Xerogeles

Los geles con baja concentración de disolvente, son conocidos como xerogeles. Estos son a menudo producidos por la evaporación del disolvente, dejando atrás la estructura de gel. Pueden volver al estado de gel por la introducción de un agente que hinche la matriz de gel.<sup>25</sup>

#### 2.3.3 Emulgel

Los emulgeles tienen una alta capacidad para penetrar la piel; como ya se mencionó los geles presentan muchas ventajas, sin embargo, una limitación importante es la entrega de fármacos hidrófobos. Así que para superar esta limitación se utiliza una emulsión en una base de gel, ya que ayudan a la incorporación de fármacos hidrófobos en la fase oleosa, luego es dispersada en la fase acuosa resultante aceite/agua (Ac/Ag) emulsión y esta emulsión se puede mezclar en el gel base.<sup>21,26</sup>



## 2.4 Excipientes para formas farmacéuticas semisólidas

Cuadro 1. Excipientes para formas farmacéuticas semisólidas					
Excipientes	Función	Emulsiones	Geles	Emulgel	Ejemplos
<b>Agente Gelificante</b>	Forma la red tridimensional		x	x	Carbopol Hidroxipropilmetil-celulosa Ultrez
<b>Fase oleosa</b>	Se usan como vehículos del principio activo, el tipo de base puede afectar la viscosidad y el transporte del fármaco hacia el interior de la piel.	x		x	Parafinas, cera de abeja, cera de carnauba, alcoholes grasos.
<b>Tensoactivos o Emulsificantes</b>	Tienen estructura anfófila, la parte lipofílica de la sustancia tensoactiva tiene la tendencia a disolverse en la fase oleosa y la parte lipofílica en la fase acuosa.	x		x	Tween Span Laurato de potasio Lauril sulfato de sodio Monoestearato, oleato de calcio, estearato de zinc, goma arábica, etc.
<b>Conservadores</b>	Previene la aparición de agentes microbianos, no debe ser tóxico, irritante o sensibilizante, poseer una hidrosolubilidad alta, ser compatible con los componentes.	x	x	x	Clorocresol Clorobutanol Ácido cítrico Ácido benzoico Nipagin Nipasol, etc.

<b>Antioxidante</b>	Evitar la degradación de la muestra.	x		x	BHA BHT Ácido ascórbico Tocoferol Ácido cítrico
<b>Humectantes</b>	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.	x			Glicerol, polietilenglicol
<b>Agentes Viscosantes</b>	Particularmente estabilizan la emulsión, evitando la coalescencia, por lo que actúan como estabilizadores.	x		x	Avicel, carboximetil celulosa, metil celulosa, carbopoles, alginatos, gomas naturales, Hidroximetil propilcelulosa, entre otros
<b>Ajustador de pH</b>	Alcanzar el pH que se desea en la forma farmacéutica.	x	x	x	Trietanolamina, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio
<b>Vehículo</b>	Medio en el cual se disolverá el principio activo, así como diferentes excipientes.	x	x	x	Agua, etanol, propilenglicol

## 2.5 Ventajas y desventajas del emulgel

<b>Cuadro 2. Ventajas y desventajas del emulgel</b>	
<b><i>Ventajas</i></b>	<b><i>Desventajas</i></b>
Alta capacidad para penetrar la piel, fácil de untar, fácil liberación del fármaco, tienen efecto local	Al ser la piel una barrera de protección, algunas mezclas no penetran completamente.
Permiten la incorporación de fármacos hidrófobos	Los lípidos generalmente presentan resistencia al paso de los fármacos.
Propiedades favorables como ser tixotrópico	Las moléculas pequeñas penetran con mayor rapidez que las de gran tamaño.
Poseen la habilidad de permanecer en la superficie de aplicación por un tiempo razonable	Materiales de alto peso molecular presentan penetración variable.
La vida útil del emoliente soluble en agua es más larga, transparente y de apariencia agradable.	Pueden causar irritación en el área de aplicación.
Los emulgeles se pueden utilizar como liberación modificada del fármaco.	No son de dosis única.
Otros enfoques novedosos como niosomas y liposomas son de tamaño nano y debido a las estructuras vesiculares puede dar lugar a fugas y resultar en menor eficacia de captura. Pero los geles debido a su red tienen comparativamente mejor capacidad de carga.	Si no se selecciona el agente emulsionante adecuado puede existir separación de fases.

## 2.6 Métodos de fabricación de emulsiones y geles

### ✓ Emulsiones

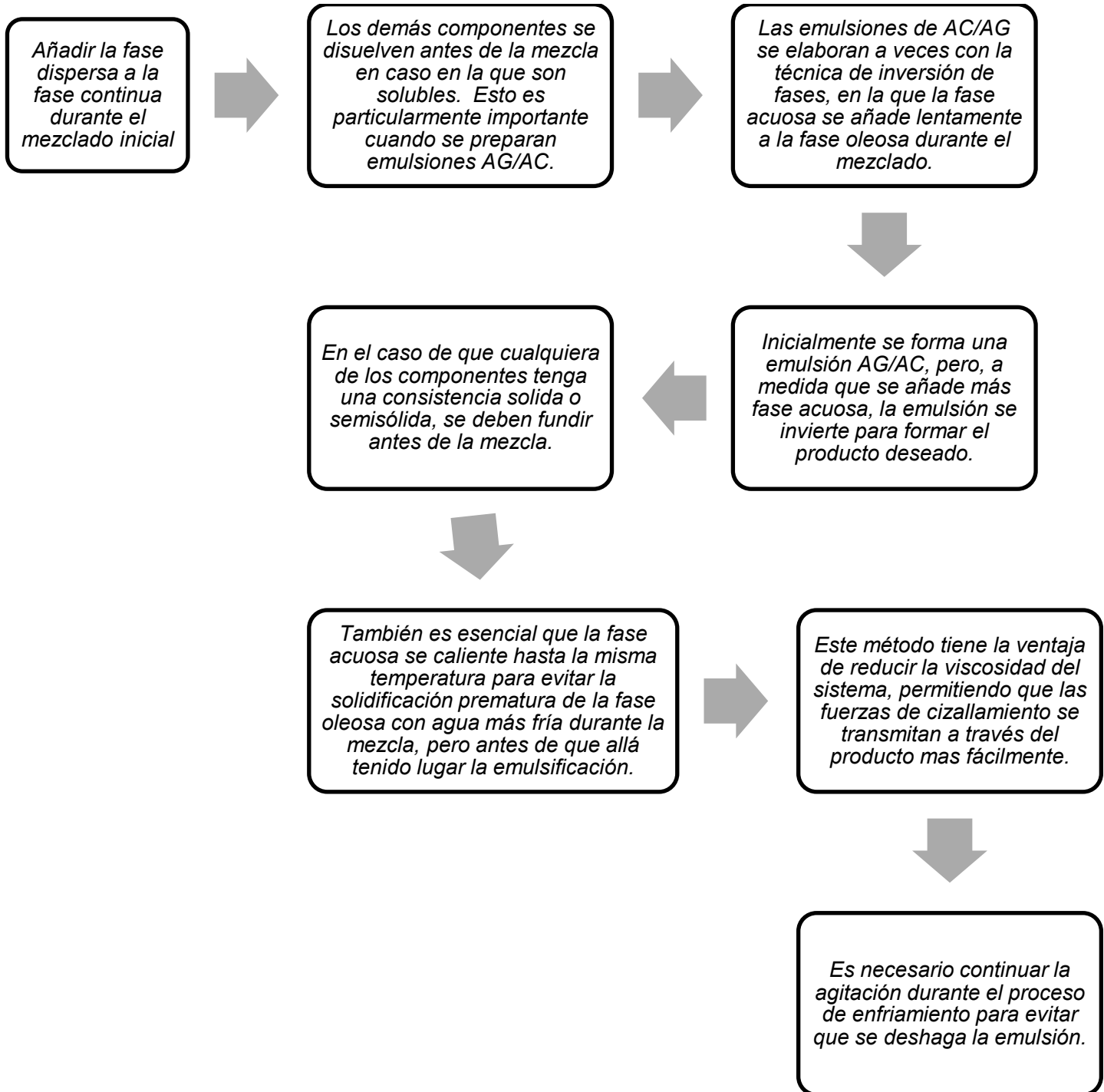


Figura 3. Método de fabricación de una emulsión.<sup>24</sup>

✓ Geles

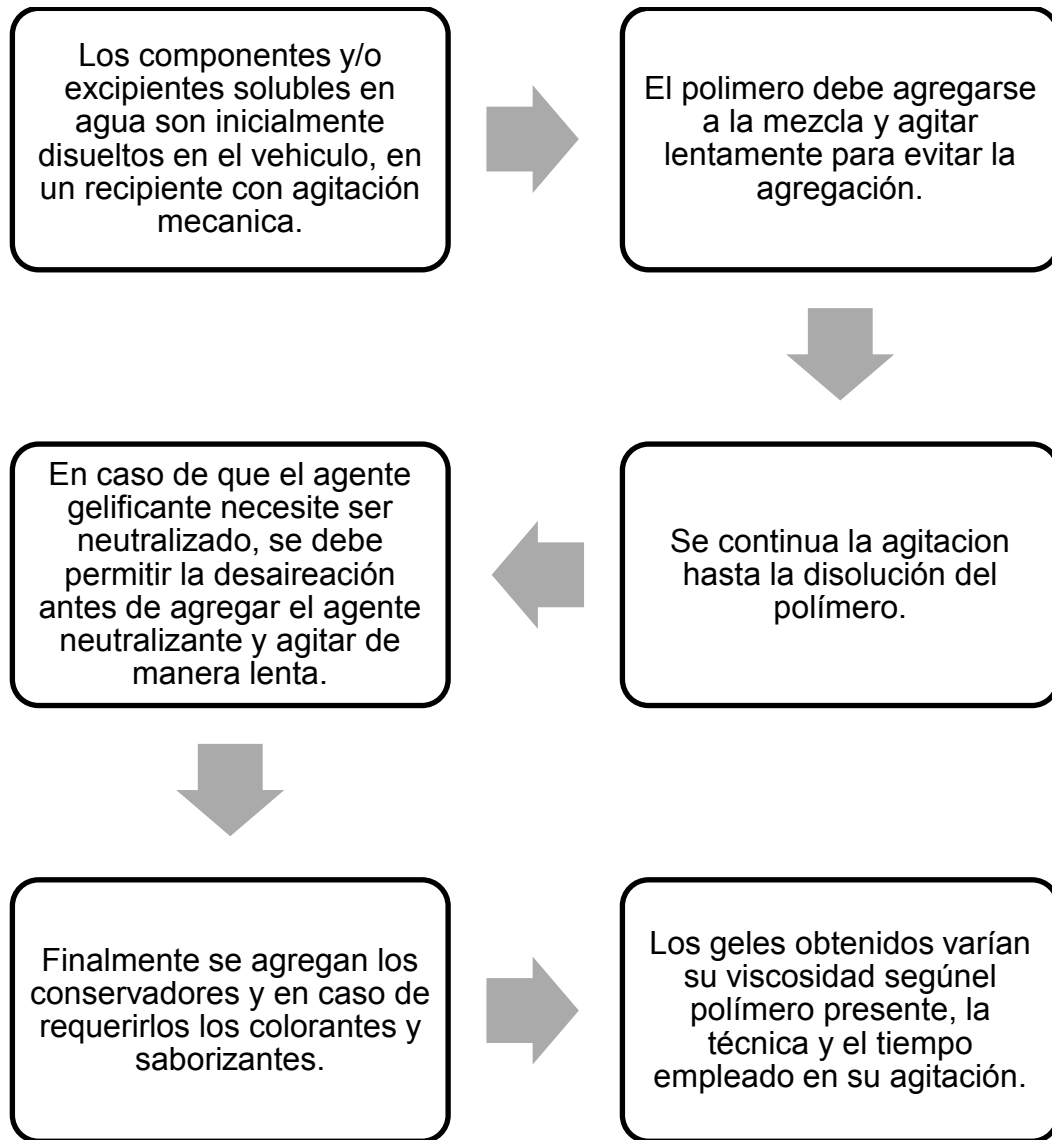


Figura 4. Método de fabricaci3n de un gel.<sup>6,25,29</sup>

## **2.7 Controles de calidad a la forma farmacéutica**

Los controles de calidad aplicables a la forma farmacéutica de aplicación tópica son las siguientes de acuerdo a la NOM-R-50/2-1981, Guía para la redacción, estructuración y presentación de las normas oficiales mexicanas, Parte 2. Materias primas y Productos farmacéuticos, así como el Aviso de la Declaratoria de vigencia.<sup>40</sup>

- 1) Apariencia
- 2) Color
- 3) Olor
- 4) Consistencia
- 5) Diámetro de dispersión
- 6) pH
- 7) Densidad
- 8) Valoración
- 9) Límites microbianos

## **2.8 Escalamiento**

El escalamiento se define generalmente como el proceso de aumentar el tamaño de lote. Más específicamente, es el proceso mediante el cual se busca el transferir los resultados de búsqueda y desarrollo obtenidos en los lotes de laboratorio, a los lotes piloto, y finalmente a los lotes de producción.<sup>30</sup>

La intención de realizar escalamientos de diversos procesos farmacéuticos, es el de controlar parámetros fundamentales a escala piloto con condiciones ideales, para poderlos llevar a cabo a escala real. Sin embargo, los comportamientos obtenidos a escala piloto no siempre son obtenidos de la misma manera en escala real, por lo que muy a menudo es necesario adaptar el proceso con la intención de asegurar el buen funcionamiento del mismo a escala real. El producto debe conservar sus propiedades físicas, químicas y fisicoquímicas al pasar de un lote piloto a un lote de producción.<sup>31</sup>

El escalamiento puede abarcar cambios en el equipo de proceso y operación, asociados con un aumento en la producción, pero siempre que se escala se recomienda fabricar un lote experimental con el fin de demostrar que el proceso sigue siendo aceptable y el producto se puede fabricar sin problemas en mayor escala.<sup>29</sup>

Se deben realizar controles de calidad e identificación del principio activo después del escalamiento, para posteriormente someter el producto terminado y acondicionado a la prueba de ciclaje térmico.<sup>31</sup>

### **2.9 Acondicionamiento**

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>7</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</sup>

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>7</sup>

### **2.10 Ciclaje**

Estudia los efectos de la variación de temperatura, es particularmente apropiado para las condiciones de transporte y almacenamiento de ciertos productos farmacéuticos, y debe ser considerado. Los productos farmacéuticos susceptibles a separación de fases, pérdida de viscosidad, precipitación, y agregación deben ser evaluados bajo ciertas condiciones de temperatura. Como parte de la prueba de estrés, el empaque del

producto farmacéutico debe ser ciclado a través de las condiciones de temperatura que simulen las condiciones de almacenamiento en el mercado.<sup>32</sup>

Un estudio de ciclaje térmico para productos farmacéuticos puede estar expuesto a variaciones de temperatura por encima de cero grados, puede consistir en tres ciclos de dos días a temperatura de refrigeración (2 – 8 °C) seguido de dos días bajo condiciones aceleradas de almacenamiento (40 °C).<sup>32</sup>

Por otra parte se puede realizar un estudio de ciclaje térmico a temperaturas bajo cero, y puede consistir en tres ciclos de dos días a temperatura de congelación (-10°C a -20°C) seguido de dos días bajo condiciones aceleradas de almacenamiento (40 °C).<sup>32</sup>

### **3. Escabiosis**

Esta enfermedad ha afectado a las sociedades humanas por más de 2500 años. Es reconocida desde tiempos ancestrales y el ácaro causante ha sido referido en los textos clínicos desde hace 12 siglos. *Sarcoptes scabiei* juega un rol importante en la historia de la medicina porque es el primer organismo identificado como agente causal de una condición clínica.<sup>33</sup>

En 1687 Giovan Cosimo Bonomo y Diacinto Cestoni describieron la relación causal entre el acaro de la escabiosis y las lesiones típicas de la piel vistas después de la infestación. Ellos demostraron por primera vez que la enfermedad es causada por un microorganismo.<sup>33</sup>

#### **3.1 Generalidades**

La escabiosis, comúnmente conocida como sarna, es una infección causada por *Sarcoptes scabiei* variedad *hominis*, ectoparásito de 8 patas perteneciente a *Pbyllum Arthropoda*, clase *Arachnida*, subclase *Acarina*, orden *Astingmata*, familia *Sarcoptidae*.<sup>34</sup>

La escabiosis humana es un problema de salud pública común a nivel mundial, con una prevalencia global estimada de 300 millones de casos cada año. La enfermedad es



vista en todos los grupos socioeconómicos y comunidades a nivel mundial; sin embargo la prevalencia varía de país a país. En algunos países de centro y Suramérica la prevalencia es cerca de 100%. Es un problema importante en países en desarrollo donde la mayoría de los afectados son niños y generalmente menores de 15 años de edad. En la década de los 70 un estudio epidemiológico reveló que la mayoría de las infecciones fueron dentro del núcleo familiar en niños en edad escolar y adolescentes.<sup>35</sup>

La infección no discrimina géneros, grupos étnicos ni estratos sociales, aunque suele observarse más en invierno (tal vez debido al hacinamiento) en áreas urbanas de nivel socioeconómico bajo y en centros de concentración como guarderías, orfanatos, asilos y regiones de clima tropical como Yucatán. La dermatosis es muy contagiosa, particularmente mediante contactos prolongados y frecuentes, y puede desatar epidemias en orfanatos y asilos. Suele complicarse por el prurito severo que ocasiona, de predominio nocturno y las infecciones agregadas, que incluyen impétigo, abscesos, linfadenopatía regional y complicaciones graves como glomerulonefritis post-estreptocócica.<sup>34</sup>

### **3.2 Medios de contagio**

El contagio suele ser directo (de persona a persona), más comúnmente por diseminación intrafamiliar o sexual. La transmisión indirecta a través de fómites, es el medio de diseminación más común en la variedad costrosa. El ácaro no succiona sangre, de modo que no se considera un vector de VIH.<sup>33</sup>

En ocasiones se disemina por la ropa o la cama. No obstante el lavado y fumigado no son obligatorios ya que el parásito no vive demasiado tiempo fuera del cuerpo humano. Sería suficiente el lavado manual o a máquina de la ropa de la persona infectada, a ropa de cama y las toallas.<sup>33</sup>

Las zonas cutáneas más vulnerables son los pliegues interdigitales de la mano, las muñecas, las axilas, los pezones, las nalgas y los órganos genitales. La cabeza y el cuello pueden verse afectados en los lactantes y los pacientes inmunodeprimidos.<sup>36</sup>

El prurito es intenso, sobre todo cuando el paciente está en la cama. Las lesiones iniciales características son los surcos que se aparecen como líneas onduladas oscuras

delgadas de unos pocos mm a 1 cm de longitud con una pápula diminuta en el extremo libre. Las lesiones inflamatorias aparecen principalmente en los espacios interdigitales de las manos, la cara flexora de las muñecas, alrededor de los codos y en los pliegues axilares, rodeando la aréola mamaria en las mujeres y en los genitales de los varones, a lo largo de la línea del cinturón y en la parte inferior de los glúteos. La cara no es afectada en los adultos, pero en ocasiones si es afectada en los lactantes. Los pacientes con alteraciones neurológicas o alguna inmunodeficiencia pueden tener descamación no pruriginosa debido a la infección con miles de parásitos (principalmente en las palmas y plantas).<sup>33</sup>

Los surcos pueden ser difíciles de encontrar (particularmente cuando la enfermedad ha persistido durante varias semanas) porque pronto se enmascaran por el rascado o por las lesiones secundarias. El diagnóstico puede confirmarse mediante la demostración del parásito en raspados tomados de un surco, mezclados después con cualquier solución transparente (por ejemplo, aceite mineral, hidróxido de potasio o incluso agua) y examinándolos al microscopio.<sup>33</sup>

### **3.3 Aspectos etiológicos**

La hembra fecundada cava túneles en la capa cornea y deposita sus huevos a lo largo de la galería. Las larvas nacen a los pocos días y se congregan alrededor de los folículos pilosos. Se considera que las lesiones son el resultado de la hipersensibilidad a los parásitos. El ácaro penetra la epidermis en apenas 30 minutos y sólo las hembras excavan el túnel hasta el estrato granuloso. En general, el huésped infectado alberga 5 a 15 hembras, pero esa cifra puede dispararse a miles, incluso millones, en la escabiosis costrosa. Una vez dentro de la epidermis, el parásito madura en 10 a 15 días, durante los cuales los machos mueren después de aparearse las hembras grávidas desovan 2 a 3 huevecillos diarios en su recorrido por la epidermis; cuando estos eclosionan, 2-3 días después, las larvas horadan nuevos túneles y así se reinicia el ciclo de *S. scabiei*, pero ahora dentro de la epidermis del huésped. Las hembras pueden poner hasta 90 huevos durante su ciclo vital de 30 a 60 días. El ácaro posee varios antígenos que ocasionan el prurito y la característica inhibición de la respuesta inflamatoria que les caracteriza.<sup>34</sup>

### 3.4 Tratamiento

Estudios realizados por Hansen en 1986 demostraron que la permetrina era superior al lindano, además, Schutz en 1990 halló que la permetrina realizaba un mayor beneficio sobre el crotamitón. Se recomendó el uso de la permetrina en crema al 5% por la noche una vez al día y retirarla después de 8 a 14 horas tenía una buena tolerancia y efectividad, pero este medicamento no era recomendable para pacientes asmáticos, pero sí en niños, embarazadas y ancianos.<sup>1</sup>

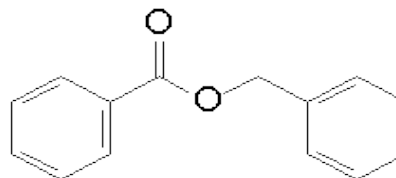
El crotamiton no tuvo diferencias significativas contra el lindano, pero el crotamiton debido a su poca eficiencia y datos de toxicidad está prácticamente en desuso.<sup>1</sup>

El lindano utilizado como loción y crema al 1%, hexacloruro de gamma benceno, es un insecticida de tipo órgano clorado. Se absorbe en todos los sitios, se metaboliza y excreta a través de orina y heces.<sup>1</sup>

El benzoato de bencilo, es un éster del ácido benzoico y alcohol bencílico, se usaba en emulsión y loción al 10 y 25%. Actúa directamente sobre el ácaro y lo intoxica, se absorbe en el estrato córneo de la epidermis y se excreta por vía renal. Se realizó un estudio comparando la pomada de azufre contra el benzoato de bencilo al 25%, pero este no tuvo diferencias significativas. La loción de benzoato de bencilo (10 a 25%) también es eficaz, y requiere la aplicación por más de un día, su uso está prohibido durante el embarazo, la lactancia y en niños menores de 5 años. El azufre, parece ser eficaz, es muy barato y seguro, pero mancha la ropa y requiere la aplicación de tres días consecutivos.<sup>1</sup>

### 3.5 Benzoato de bencilo

#### 3.5.1 Propiedades fisicoquímicas



El benzoato de bencilo es un líquido oleoso, claro e incoloro, que tiene un peso molecular de 212.30g/mol y su fórmula condensada es  $C_{14}H_{12}O_2$ .<sup>21,37,38</sup>

---

**Cuadro 3. Propiedades fisicoquímicas del Benzoato de Bencilo**

---

<b>Propiedades*</b>	<b>Especificación</b>
<b>Descripción</b>	Líquido oleoso, claro e incoloro
<b>Solubilidad</b>	Miscible en alcohol, cloroformo y éter dietílico. Casi insoluble en agua y glicerol
<b>Temperatura de ebullición</b>	Aproximadamente 320 °C
<b>Temperatura de congelación</b>	No menor a 17 °C
<b>Índice de refracción</b>	Entre 1.568 y 1.57 a 20 °C
<b>Densidad relativa</b>	Entre 1.118 y 1.122
<b>Espectro de absorción UV</b>	Benzoato de bencilo en metanol, máximo de 230 nm (E1%, 1 cm 843)
<b>Conservación</b>	Envases bien cerrados, que eviten el paso de la luz

---

*Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 10 ed.*

### 3.5.2 Usos y efectos adversos

Es utilizado como antiséptico, pediculicida, escabicida, acaricida, fijador de perfume y como solvente de acetato de celulosa, nitrocelulosa y muscarina artificial. En humanos puede llegar a causar irritación en piel y se debe evitar contacto con los ojos. Se ha reportado que en animales de experimentación la ingesta puede causar descoordinación progresiva, excitación y convulsiones, sin embargo en humanos solo es de uso tópico.<sup>37,38</sup>

El benzoato de bencilo es irritante para las membranas mucosas. Las reacciones de hipersensibilidad han sido reportadas. Si se ingiere, benzoato de bencilo puede producir estimulación del sistema nervioso central y convulsiones. Los síntomas sistémicos han sido reportados sobre el uso tópico excesivo. Para la intoxicación asociada con el uso tópico, la piel se debe lavar. Apropiado para el tratamiento sintomático.<sup>39</sup>

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La escabiosis o sarna es una enfermedad en la piel causada por el ácaro *Sarcoptes scabiei homini*, que se trasmite por contacto personal. La incidencia de la escabiosis presenta fluctuaciones clínicas en todo el mundo. En México la enfermedad se detectó en 1965, y en 1990 ocupaba el tercer lugar entre los padecimientos notificables a nivel nacional. En los años 2005 – 2007 en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile, se seleccionaron 2700 exámenes de ácaro, solicitados por dermatólogos, en los que se sabía que el resultado era positivo con respecto a la presencia del ácaro o de sus formas juveniles dando un diagnóstico de certeza de escabiosis. En el año 2010 se detectó la presencia de escabiosis en 3 niños de origen marroquí en el Centro de Especialidades, Diagnóstico y Tratamiento (CEDT) de Illescas Toledo.

Dentro de los tratamientos que existen en el mercado, destaca entre otros el benzoato de bencilo en emulsión y loción al 10 y 25% respectivamente. Actualmente el desarrollo de la forma farmacéutica denominada emulgel, ha tenido importancia para la vía de administración tópica debido a las ventajas que ofrece tales como: una mejor penetrabilidad del fármaco a través de la piel, ya que tecnológicamente la constituye la combinación de una emulsión y un gel.

Un emulgel supera las limitaciones de un gel, dado que por su composición tiene una mayor capacidad para penetrar la piel, permitiendo la incorporación de fármacos hidrófobos y sobre todo tiene ventajas para el uso en dermatología, situación que favorece la medicación con benzoato de bencilo.

Con base a lo anterior en este trabajo se propone el desarrollo de una formulación del benzoato de bencilo en emulgel, como una alternativa a los ya existentes en el mercado; para este fin se llevará a cabo el estudio de preformulación, formulación y escalamiento de la formulación final.

#### **IV. OBJETIVO GENERAL**

Desarrollar la formulación de un emulgel como forma farmacéutica tópica empleando el benzoato de bencilo como principio activo.

#### **V. OBJETIVOS PARTICULARES**

- Caracterizar mediante pruebas fisicoquímicas el principio activo.
- Efectuar la estabilidad intrínseca a diferentes condiciones ambientales.
- Estudiar la compatibilidad principio activo-excipientes.
- Establecer la formulación de benzoato de bencilo.
- Implementación un método analítico para la cuantificación del benzoato de bencilo en el emulgel.
- Efectuar el escalamiento y el estudio de ciclaje de la formulación final del emulgel.

## **VI. HIPÓTESIS**

A través de la caracterización físico-química, la estabilidad intrínseca del benzoato de bencilo y compatibilidad con los posibles excipientes, se obtendrá la formulación de un emulgel como forma farmacéutica tópica, que cumpla con las especificaciones de calidad de la misma.

## VII. MATERIAL Y EQUIPOS

- a) Material
  - ✓ Adaptador para termómetro
  - ✓ Agitador magnético
  - ✓ Agitador de vidrio
  - ✓ Anillos de hierro
  - ✓ Bolsas de polietileno transparentes
  - ✓ Bureta
  - ✓ Cabeza de destilación 24/40
  - ✓ Celdas de cuarzo
  - ✓ Charolas de acero inoxidable
  - ✓ Cola de destilación 24/40
  - ✓ Condensador 24/40
  - ✓ Cámaras de elución
  - ✓ Embudos de vidrio
  - ✓ Espátulas
  - ✓ Frascos de vidrio color ámbar
  - ✓ Gradilla
  - ✓ Juego de Pesas
  - ✓ Mangueras de agua y de vacío
  - ✓ Matraz bola 24/40
  - ✓ Matraz erlenmeyer
  - ✓ Matraz Kitazato
  - ✓ Matraz volumétrico
  - ✓ Mechero Fisher
  - ✓ Papel aluminio
  - ✓ Papel filtro
  - ✓ Papel glassine
  - ✓ Perillas de succión
  - ✓ Perlas de ebullición
  - ✓ Picnómetro de semisólidos
  - ✓ Pinzas de tres dedos con nuez
  - ✓ Pinzas dobles para bureta
  - ✓ Pipetas graduadas
  - ✓ Pipetas volumétricas
  - ✓ Placas de vidrio de 20x20 cm
  - ✓ Porta objetos
  - ✓ Probetas graduadas
  - ✓ Propela de hélice
  - ✓ Propela de pala
  - ✓ Regla de 15 cm
  - ✓ Rejilla de asbesto
  - ✓ Soporte universal
  - ✓ Termómetro de -10 a 400 °C
  - ✓ Tripié
  - ✓ Tubos capilares
  - ✓ Tubos de ensaye
  - ✓ Tubos de ensaye con tapón
  - ✓ Varillas de vidrio para consistencia
  - ✓ Vasos de precipitado
  - ✓ Vidrio de reloj
- b) Equipos
  - ✓ Caframo
  - ✓ Cámara de luz blanca
  - ✓ Estufas de estabilidad CAISA INC. 2.4.2 TR
  - ✓ Lámpara de UV CAMAG UV-BETRACHTER
  - ✓ Parrilla de agitación y calentamiento
  - ✓ Recirculador
  - ✓ Refrigerador KELVINATOR
- c) Instrumentos
  - ✓ Refractómetro
  - ✓ Balanza analítica Pioneer Ohaus
  - ✓ Balanza semi-analítica
  - ✓ Espectrofotómetro Perkin-Elmer
  - ✓ Potenciómetro Equipack Colepalmer
  - ✓ Cronómetro



- d) Reactivos
  - Sólidos (grado analítico)
    - ✓ Azul de bromofenol
    - ✓ Carbonato de sodio
    - ✓ Clorhidrato de hidroxilamina
    - ✓ Fenolftaleína
    - ✓ Hidróxido de sodio
    - ✓ Hidróxido de potasio
    - ✓ Sílica Gel 60 GF 254
    - ✓ Zinc
    - ✓ Hidróxido de sodio
  - Líquidos (grado analítico)
    - ✓ Ácido Clorhídrico
    - ✓ Agua destilada
    - ✓ Cloroformo
    - ✓ Etanol
    - ✓ Peróxido de hidrogeno al 30%

- ✓ Ultrez 10
- ✓ Ultrez 21
- ✓ Vaselina

- f) Soluciones preparadas
  - ✓ S.V. Alcohólica de hidróxido de potasio 0.5 N
  - ✓ S. V. Ácido clorhídrico 0.5 N
  - ✓ S. I. Fenolftaleína
  - ✓ Solución 3.5% v/v de clorhidrato de hidroxilamina
  - ✓ S. I. Azul de bromofenol
  - ✓ S. V. Hidróxido de sodio 0.1 N
  - ✓ S. V. Hidróxido de sodio 0.02 N
  - ✓ S. R. Alcohólica de hidróxido de potasio 0.5 N
  - ✓ S. R. Ácido clorhídrico 10%
  - ✓ S. R. Hidróxido de sodio 10%

- Sustancia de referencia
  - ✓ Benzoato de bencilo:
 Lote 2-KAA-66-1 Pureza: 98%

\*Todas las soluciones preparadas fueron realizadas de acuerdo a lo descrito en el capítulo: Soluciones y reactivos de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 10ª ed.

- e) Insumos (grado farmacéutico)
  - ✓ Alcohol cetílico
  - ✓ Benzoato de bencilo Lote 1039-14 Proveedor Farmacias Paris
  - ✓ Butilhidroxitolueno (BHT)
  - ✓ Carbopol 940
  - ✓ Glicerina
  - ✓ Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)
  - ✓ Nipagin sódico
  - ✓ Nipasol simple
  - ✓ Propilenglicol
  - ✓ Span 60
  - ✓ Trietanolamina
  - ✓ Tween 60

## VIII. METODOLOGÍA DE TRABAJO

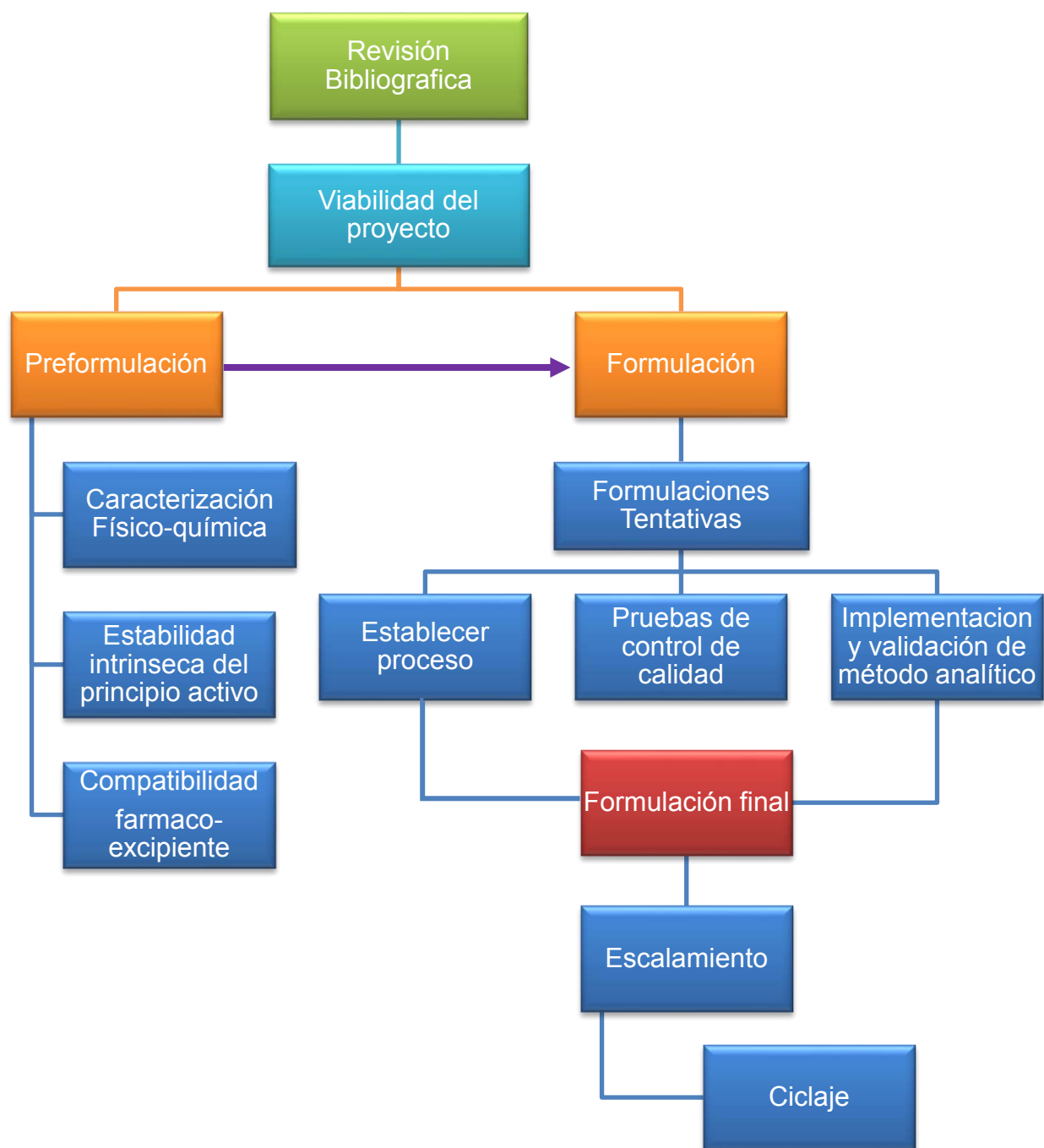


Figura 5. Metodología de trabajo

## IX. PROCEDIMIENTOS

1. **Revisión bibliográfica:** Se recopiló toda la información considerada necesaria de artículos, libros y otras fuentes electrónicas en donde se describe, el origen, la definición, los tipos y tratamientos de la escabiasis; de igual forma información concerniente acerca de la elaboración de un emulgel como una nueva forma farmacéutica innovadora en el mercado.
2. **Preformulación:** Las pruebas que permitieron conocer las propiedades fisicoquímicas, fueron las siguientes:

### 2.1 Caracterización fisicoquímica del principio activo

Se realizaron las siguientes pruebas correspondientes a la caracterización fisicoquímica del benzoato de bencilo de acuerdo a la Monografía descrita en Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 10ª edición <sup>21</sup>.

- ✓ **Descripción:** Se llevó a cabo un análisis físico demostrando las características de la materia prima como son apariencia y color.
- ✓ **Solubilidad:** Al realizar esta prueba, se tomó una muestra de benzoato de bencilo y se colocó en un disolvente a una temperatura de 25 °C con agitación vigorosa durante 30 segundos a intervalos de 5 minutos. Se utilizaron los siguientes disolventes: alcohol, cloroformo, éter dietílico, agua y glicerol, tomando las partes en peso y volumen de acuerdo al cuadro 4.

<b>Cuadro 4. Términos de solubilidad<sup>21</sup></b>	
<b>Términos</b>	<b>Partes de Disolvente en volumen requeridas para 1 parte de soluto</b>
<b>Muy soluble</b>	Menos de 1 parte
<b>Fácilmente soluble</b>	De 1 a 10 partes
<b>Soluble</b>	De 11 a 30 partes
<b>Poco soluble</b>	De 31 a 100 partes
<b>Ligeramente soluble</b>	De 101 a 1000 Partes
<b>Muy ligeramente soluble</b>	De 1001 a 10000 partes
<b>Casi insoluble</b>	Más de 10000 partes

*Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (2011)*

- ✓ **Ensayos de identidad:** Para el ensayo de identidad A (Espectro IR) MGA 0351 se envió muestra al laboratorio de espectroscopia, con el fin de realizar el análisis de infrarrojo.

El ensayo B (Precipitación de ácido benzoico) se colocó en un matraz para reflujo 2 g de la muestra a 25 mL de SR de hidróxido de potasio en alcohol, se conectó al condensador y se mantuvo en ebullición durante 2 hrs. Se eliminó el alcohol en un baño de agua y se agregó 50 mL de agua, se destila hasta que el líquido destilado no presentó turbidez. El líquido remanente en el matraz se aciduló con solución de ácido clorhídrico 2 M y se formó un precipitado blanco cristalino de ácido benzoico.

Ensayo C (Precipitación de ácido benzoico) al destilado obtenido en el ensayo de identidad B, se agregaron 2.5 g de permanganato de potasio y 5 mL de solución de hidróxido de sodio 2 M, se conectó al refrigerante y se mantuvo a ebullición durante 15 minutos, se dejó enfriar y se filtró. El líquido filtrado se acidulo con solución de ácido clorhídrico 2 M, y se formó un precipitado blanco cristalino de ácido benzoico.

Finalmente en el ensayo D (Punto de fusión) MGA 0471 se recogió el precipitado formado en el ensayo B y C en un papel filtro, se lavó con agua y se secó a 60 °C con vacío. El ácido benzoico así obtenido, se fundió entre 121 °C y 124 °C.

- ✓ **Temperatura de ebullición (MGA 0303):** Se colocó en el matraz 20 mL del líquido, se colocaron perlas de ebullición, se calentó rápidamente hasta ebullición y se registró la temperatura a la cual el líquido comenzó a desprenderse del brazo lateral del matraz al refrigerante.
- ✓ **Índice de refracción (MGA 0741):** Se ajustó la temperatura del aparato a 20 °C, se depositó una gota sobre la superficie del prisma de medición, evitando que se formen burbujas, se cerró y se obtuvo un mínimo de tres lecturas por muestra, en cada medición se limpió correctamente el aparato.
- ✓ **Densidad relativa (MGA 0251):** Se empleó un picnómetro de 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 se pesó 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 benzoato de bencilo, 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.

- ✓ **Aldehído:** Se pesaron 10 g de la muestra en un matraz erlenmeyer de 125 mL que contiene 50 mL de alcohol y 5 mL de solución al 3.5 por ciento (v/v) de clorhidrato de hidroxilamina, se mezcló y se dejó reposar durante 10 min. Se agregó 1 mL de SI de azul de bromofenol, y se tituló con SV de hidróxido de sodio 0.1 N, hasta un color verde claro que es el punto final. Se efectuó una determinación con un blanco comparando el color del punto final con el de la solución muestra titulada. El volumen de SV de hidróxido de sodio 0.1 N consumido no excede de 0.50 mL.
- ✓ **Acidez:** En un matraz erlenmeyer de 125 mL se agregó 25 mL de alcohol, se adicionó dos gotas de SI de fenolftaleína y se agregó SV de hidróxido de sodio 0.02 N hasta obtener un color rosa. Se agregó 5 g de benzoato de bencilo, mezclar bien y titular con SV de hidróxido de sodio 0.02 N.
- ✓ **Valoración\*:** Preparación de la referencia. Se pesaron con exactitud 20 mg de sustancia de referencia de benzoato de bencilo en un matraz volumétrico de 50 mL, se llevó al aforo con etanol. Se transfirió 1 mL de esta solución en un matraz aforado de 10 mL y se llevó al aforo con etanol. La concentración de la solución

final contiene aproximadamente 8 µg/mL de benzoato de bencilo. Y se comparó con el estándar a la misma concentración.

\*La valoración del principio activo se implementó por método espectrofotométrico en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

## **2.2 Estabilidad intrínseca**

Los estudios de estabilidad del benzoato de bencilo se realizaron tanto en su forma líquida (aceite) como también se desarrollaron cuatro reacciones degradativas en solución de acuerdo a los siguientes procedimientos, realizándolas por duplicado de acuerdo a las condiciones especificadas en el cuadro 5.

2.2.1 *Fármaco solo (aceite)*. Las condiciones a las que fue sometido el benzoato de bencilo fueron:

---

### **Cuadro 5. Estabilidad intrínseca**

---

Condiciones de almacenamiento	Duración del estudio	Frecuencia de análisis
Humedad relativa 75 – 80%		
40° C	45 días	1 vez por cada 2 semanas
60° C		
Luz Blanca		

---

\* Se sometieron muestras por duplicado por cada muestreo.

Se evaluaron los cambios físicos y químicos, por medio de cromatografía en capa fina con el sistema de elución cloroformo:etanol (70:30), comparando el desplazamiento de la muestra con el estándar.

#### ✓ **Cromatografía en capa fina (MGA 0241)**

En un tubo de ensayo limpio y seco, se diluyó 1 mL de ácido láctico en 5 mL de etanol. Se aplicó a la cromatoplaque 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 mezcla de cloroformo:etanol 70:30 y determinó el Rf. Las condiciones para la identificación del ácido láctico por medio de cromatografía en capa fina se muestran en el cuadro 6.

<b>Cuadro 6. Condiciones para monitorear por medio de CCF al benzoato de bencilo</b>	
Fase móvil:	Mezcla de Cloroformo: Etanol 70:30
Tiempo de saturación en la cámara:	30 minutos
Temperatura:	25°C ± 2° C

2.2.2 *Reacciones degradativas.* La estabilidad en solución fue realizada mediante 4 reacciones extremas, adicionando a cada tubo de ensaye con tapón de baquelita 500 mg de benzoato de bencilo y 10 mL de las siguientes soluciones mostradas en el cuadro 7:

<b>Cuadro 7. Soluciones para cada reacción</b>	
Hidrólisis ácida	HCl 10%
Hidrólisis básica	NaOH 10%
Oxidación	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 30%
Reducción	HCl 10% + Zn

\* Las reacciones se mantuvieron a 75-80 °C durante 5 hrs en baño agua.

Una vez iniciada cada reacción fueron monitoreadas química y físicamente cada hora por medio de cromatografía en capa fina en un sistema de elución cloroformo: etanol (70:30).

### **2.3 Compatibilidad**

Fueron evaluadas las interacciones del principio activo (benzoato de bencilo) con cada excipiente elegido por su función para lo cual se utilizaron mezclas 1:1 fármaco-excipientes y se colocaron bajo las condiciones de temperatura 40 °C y luz blanca, monitoreando para ello, los cambios físicos y químicos durante 6 semanas por medio

de la apariencia y evaluando químicamente por cromatografía en capa fina con el sistema de elución anteriormente mencionado.

A continuación se enlistan los excipientes que fueron utilizados para la compatibilidad.

- Carbopol 940
- HPMC
- Ultrez 10
- Ultrez 21
- Vaselina
- Glicerina
- Propilenglicol
- Alcohol cetílico
- Tween 60
- Span 60
- Nipagín sódico
- Nipasol simple
- BHT
- Trietanolamina

### **3. *Formulación***

Una vez realizados los estudios anteriores, y con base a toda la información recabada se formularon 10 lotes de 50 g a los cuales se les realizaron pruebas fisicoquímicas preliminares evaluando su apariencia, consistencia, diámetro de dispersión en semisólidos, densidad relativa y pH, con la finalidad de seleccionar las mejores formulaciones. El punto crítico para el emulgel fue la selección de los gelificantes utilizando una proporción de 1:100.

El proceso de fabricación para las formulaciones propuestas se describe en la figura 6.



#### 4. Procedimiento de fabricación para 1000 g del emulgel

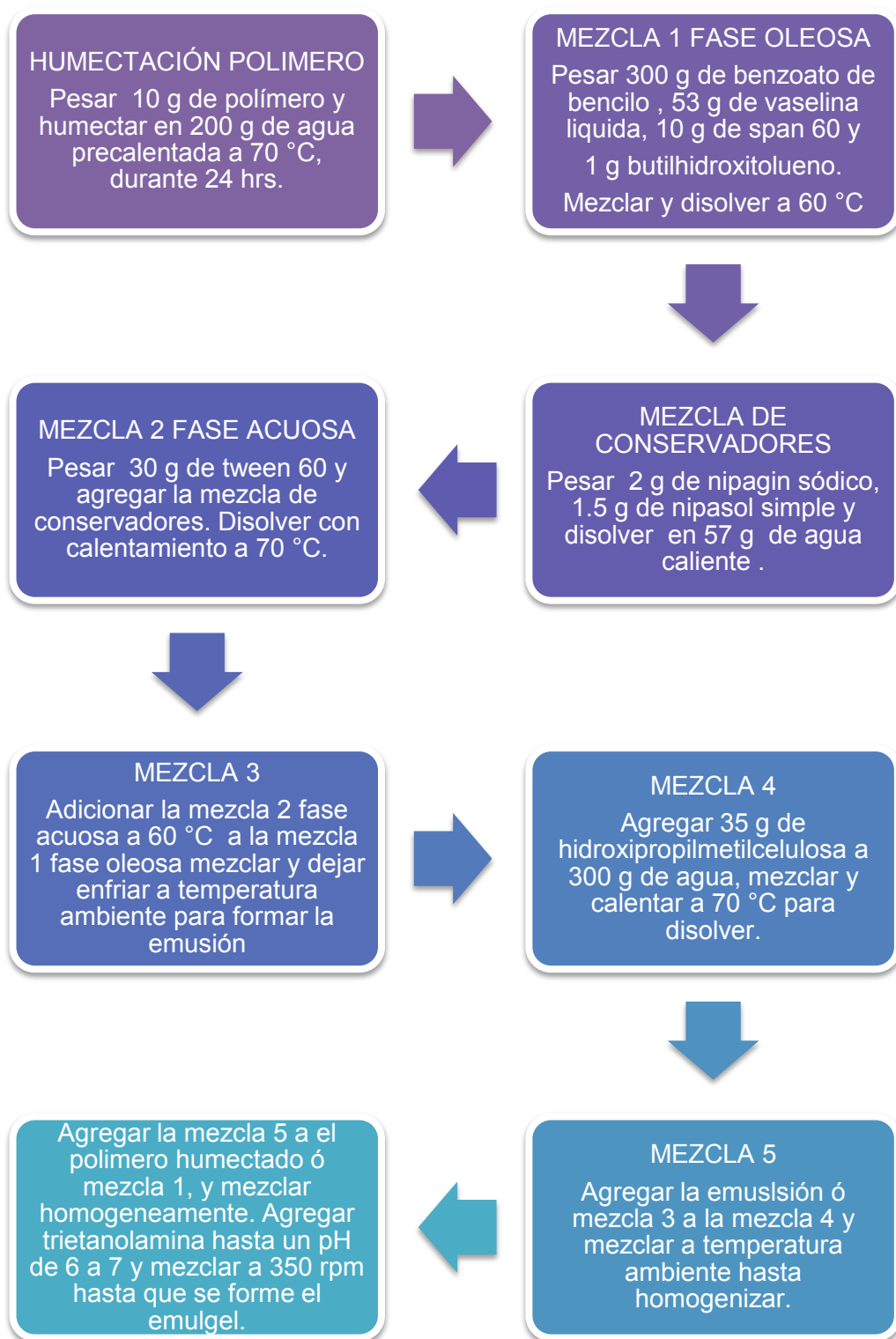


Figura 6. Procedimiento de fabricación

## 5. Control de calidad

Se seleccionaron dos formulaciones el lote 7 y lote 10 se les realizaron las siguientes pruebas de control de calidad del emulgel, basándonos en lo que indica la NOM-R-050/2-1981, a los Métodos Generales de Análisis de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 10ª ed y al Procedimiento Normalizado de Operación PNO -0117-09-04 de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza .

### ✓ **Apariencia** <sup>40</sup>

Se tomó una muestra de 5 g de emulgel del lote a granel y se colocó en un porta objetos limpio y seco, con ayuda de otro porta objetos se arrastra hacia la parte inferior del mismo para observar bajo las condiciones adecuadas de visibilidad reportando su apariencia y partículas extrañas.

### ✓ **Prueba de consistencia** <sup>41</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 seg. 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** <sup>41</sup>

Esta prueba determina las propiedades reológicas y de consistencia del emulgel, 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 del emulgel. En dos placas de vidrio graduadas en círculo, se lavaron y posteriormente se enjuagaron con agua destilada, realizando el mismo proceso entre cada determinación.

Se colocó en el centro marcado con la circunferencia más pequeña de la placa aproximadamente 0.5 g de emulgel, 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 seg, 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 8.

<b>Cuadro 8. Clasificación del producto de acuerdo al diámetro de dispersión</b>	
<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

*Procedimiento Normalizado de Operación PNO-0117-09-04.*

✓ **Densidad relativa:** Ver numeral 2. Preformulación

✓ **pH (MGA 0701)**

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 amortiguadora 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.

✓ **pH aparente**

\*Nota: Se pesó 1 g de emulgel en un vaso de precipitados de 50 mL, agregar 10 mL de agua destilada y proceder según indica el MGA 0701.

✓ **Cromatografía en capa fina:** Ver numeral 2. Preformulación

\*Nota: Se diluyó 1 g de emulgel en 10 mL de agua destilada y se procedió como indica el MGA 0241 para corroborar que el benzoato de bencilo no se hubiese degradado.

✓ **Limites microbianos (MGA 0571)**

La determinación se realizó al lote 7 y lote 10 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 (121 °C a 1 atm, durante 15 min), al igual que los medios de cultivo.

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, cubre bocas y cofia para evitar cualquier contaminación. Para cada medio se prepararon 5 cajas petri; una para cada muestra y una para los respectivos controles positivo. En cada caja, exceptuando los controles, se inoculó con 1 mL de muestra disuelta en agua estéril (1 g de muestra en 9 mL de agua estéril), 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 incubadora 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.

✓ **Valoración:**

Preparación de la referencia. Pesar con exactitud 20 mg de sustancia de referencia de benzoato de bencilo en un matraz volumétrico de 50 mL, llevar al aforo con etanol. Transferir 1 mL de esta solución en un matraz aforado de 10 mL y llevar al aforo con etanol. La solución final contiene aproximadamente 8 µg/mL de benzoato de bencilo.

Preparación de la muestra. Se pesó aproximadamente 0.67 g de emulgel de benzoato de bencilo en un matraz volumétrico de 50 mL, se llevó al aforo con etanol, se sonicó durante 15 minutos y posteriormente se llevó al aforo con etanol. Se transfirió 1 mL de esta solución en un matraz aforado de 10 mL y se llevó al aforo con etanol. Se tomó de esta última solución una alícuota de 1 mL y se transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL y se llevó al aforo con etanol. La solución final contiene aproximadamente 8 µg/mL de benzoato de bencilo.

Se determinó la absorbancia de la solución de referencia y de las muestras a la longitud de onda de máxima absorbancia de 229 nm ajustando el espectrofotómetro con etanol como blanco. La valoración se realiza por triplicado utilizando el mismo estándar. Contiene no menos de 90 y no más de 110% de benzoato de bencilo.

Calcular la cantidad de benzoato de bencilo en la solución mediante las siguientes formulas.

a) Cálculo para la concentración de estándar

$$\left(\frac{mg\ st}{50\ mL}\right)\left(\frac{1\ mL}{10\ mL}\right)\left(\frac{1\ mL}{50\ mL}\right)(\%P) = C_s$$

b) Cálculo para la concentración teórica de benzoato de bencilo en la muestra

$$\left(\frac{mg\ m}{50\ mL}\right)\left(\frac{1\ mL}{10\ mL}\right)\left(\frac{1\ mL}{50\ mL}\right) = C_m$$

c) Cálculo para la concentración real de benzoato de bencilo en la muestra

$$\frac{C_s \times A_m}{A_s} = C_m$$

d) Porcentaje de benzoato de bencilo en el emulgel

$$\frac{Cm \text{ real}}{Cm \text{ teorico}} \times 100 = \%$$

En donde:

%P= Pureza del estándar

Am: Absorbancia de la muestra

As: Absorbancia de la solución de referencia

Cs: Concentración de la solución de referencia en  $\mu\text{/mL}$

Cm: Concentración de la muestra en  $\mu\text{/mL}$

## **6. Escalamiento**

Se seleccionó la formulación final en base a las pruebas de control de calidad como forma farmacéutica cumpliendo 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 50 g a un lote piloto de 250 g, otro de 700 g, y posteriormente a un lote de 1000 g.

Los lotes tamaño laboratorio se realizaron en el laboratorio A-114, 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 5) para la posterior fabricación del lote de producción 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 realizaron análisis por triplicado para el lote de producción: apariencia, prueba de consistencia y diámetro de dispersión del Procedimiento Normalizado de Operación PNO-0117-09-04.

## **7. Acondicionamiento**

El acondicionamiento se realizó al lote de producción de 1000 g, empleándose un sistema contenedor-cierre: frasco pomadera de polietileno blanco opaco de alta densidad con tapa tipo rosca del mismo material con capacidad de 100 g. Este proceso se llevó a cabo en el área acondicionamiento de la planta piloto de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

## **8. Ciclaje**

Las muestras acondicionadas y etiquetadas, se sometieron a las condiciones de ciclaje mostradas en el cuadro 9, con el propósito de conocer el comportamiento del producto bajo condiciones críticas de almacenamiento, rotando cada 48 horas cada condición durante 2 semanas<sup>42</sup>.

<b>Cuadro 9. Condiciones de ciclaje</b>	
<b>Condición</b>	<b>Almacenamiento</b>
<b>40°C</b>	Cámara de estabilidad
<b>20°C</b>	Cámara de estabilidad
<b>2-8°C</b>	Refrigeración

Las muestras se rotaron cada 48 horas. Una vez terminado el ciclaje, se procedió a realizar las pruebas de control de calidad descritas en el numeral 5 con la finalidad de observar la existencia de algún cambio importante en el emulgel.

## **9. Implementación y validación del método analítico por espectrofotometría UV**

A) Linealidad del sistema: Preparación de la solución stock, se midieron 200 mg de estándar secundario de benzoato de bencilo en un matraz volumétrico de 50 mL se le agregaron 10 mL de etanol, se sonicó durante 15 minutos y se llevó al

aforo. Se transfirió 1 mL de esta solución en un matraz volumétrico de 10 mL y se llevó al aforo con etanol. Posteriormente se transfirió 1 mL, en un matraz volumétrico de 50 mL y se llevó al aforo con etanol. La solución final contiene aproximadamente 8 µg/mL de benzoato de bencilo. En el cuadro 11 se presentan las concentraciones y porcentajes para la linealidad del sistema.

Se determina investigando la relación concentración-respuesta en un intervalo que incluya por lo menos cinco niveles, por triplicado, de la concentración del analito.<sup>43</sup>

Las muestras fueron leídas a 229 nm utilizando etanol como blanco.

**Cuadro 11. Concentraciones para linealidad del sistema**

<b>Porcentajes %</b>	<b>Concentración µg/mL de benzoato de bencilo</b>
<b>80</b>	6.4
<b>90</b>	7.2
<b>100</b>	8
<b>110</b>	8.8
<b>120</b>	9.6

B) Precisión del sistema: Se determinó por el análisis de seis muestras de una solución con sustancia de referencia correspondiente al 100% de la concentración del analito de interés (8 µg/mL), preparadas por dilución de una solución stock<sup>43</sup>.

C) Especificidad con respecto al placebo: Se preparó un placebo y posteriormente se realizó un placebo adicionado con benzoato de bencilo a una concentración de 30 mg/mL y se sometió al método analítico. Tanto el placebo como el placebo cargado, se les realizó un barrido por espectrofotometría UV<sup>43</sup>.



D) Linealidad del método: Para este parámetro se preparo un placebo adicionado con 200 mg de benzoato de bencilo por cada 100 mg, se utilizo el método analítico diseñado para este principio activo. Se obtuvieron tres muestras para cada nivel, con las concentraciones que se muestran en el cuadro 12.

**Cuadro 12. Linealidad del método con placebo cargado**

Porcentajes	Concentración
%	µg/mL
80	6.4
100	8
120	9.6

- E) Exactitud: A partir de un placebo adicionado con igual concentración del principio activo, siguiendo el método analítico se prepararon seis muestras independientes a una concentración del 100% (8 µg/mL) del analito de interés. Los criterios de aceptación son los siguientes: IC<sub>%R</sub> debe incluir el 100% o que el promedio aritmético del % de recobro se incluya en el intervalo: 97-103% método químico o espectrofotométrico, CV del porcentaje de recobro: No mayor de 3% en método químico o espectrofotométrico<sup>43</sup>.
- F) Reproducibilidad: Usando el método propuesto se analizo el emulgel de benzoato de bencilo que se desarrollo en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, por dos analistas en dos días diferentes, realizando el análisis por triplicado en cada condición<sup>43</sup>.
- G) Estabilidad analítica de la muestra: Para determinar la estabilidad analítica de muestras independientes a partir de una muestra homogénea, se preparó un placebo adicionado con 200 mg de benzoato de bencilo y empleando los respectivos métodos analíticos se procesaron simultáneamente por triplicado las muestras para almacenarlas a temperatura ambiente (15 °C a 30 °C) y

refrigeración (2 °C a 8 °C), prosiguiendo con la lectura de cada una de las preparaciones cada 48 horas junto con una solución estándar preparado en el instante.

Preparación de referencia: Ver numeral 5 (Valoración).

**Cuadro 10. Parámetros y criterios para la validación**

Parámetro	Criterio
<b>Linealidad del sistema</b>	Coeficiente de determinación ( $r^2$ ) $\geq 0.98$ Intervalo de confianza (IC <sub>m</sub> ), no incluye al 0
<b>Precisión del sistema</b>	Coeficiente de variación (CV) $\leq 1.5\%$
<b>Linealidad del método</b>	Coeficiente de determinación ( $r^2$ ) $\geq 0.98$ Intervalo de confianza (IC <sub>m</sub> ), incluye al 1 Intervalo de confianza (IC <sub>b</sub> ), incluye al 0 Coeficiente de variación (CV <sub>y/x</sub> ) $\leq 3\%$
	Intervalo de confianza de recobro (IC <sub>%R</sub> ), incluye al 100% Porcentaje de recobro (%R <sub>prom</sub> ) entre 97-103% Coeficiente de variación de recobro (CV <sub>%R</sub> ) $\leq 3\%$
<b>Especificidad</b>	El método es capaz de cuantificar la sustancia de interés son que exista interferencia de otras sustancias presentes.
<b>Exactitud</b>	Intervalo de confianza de recobro (IC <sub>%R</sub> ), incluye al 100% Porcentaje de recobro (%R <sub>prom</sub> ) = entre 97-103% Coeficiente de variación de recobro (CV <sub>%R</sub> ) $\leq 3\%$
<b>Reproducibilidad</b>	Coeficiente de variación (CV) $\leq 3\%$
<b>Estabilidad</b>	Diferencia absoluta $ d  \leq 3\%$

*Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biológicos.*

*Métodos analíticos: Guía de validación (2002)*

## X. RESULTADOS

### 1. Caracterización del Benzoato de bencilo

**Cuadro 13. Control de calidad del benzoato de bencilo**

 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA  <b>CARACTERIZACION DEL PRINCIPIO ACTIVO</b>		
<b>Nombre: <u>Benzoato de bencilo</u></b> <b>Proveedor: <u>Farmacias Paris S. A.</u></b>		<b>Lote del fabricante: <u>1039-14</u></b> <b>Fecha de análisis: <u>21/09/2015</u></b>
<i>PRUEBA</i>	<i>ESPECIFICACION</i>	<i>RESULTADO</i>
Descripción	Líquido oleoso, claro e incoloro.	Cumple
Solubilidad	Miscible en alcohol, cloroformo y éter etílico; casi insoluble en agua y glicerol.	Cumple
Ensayos de identidad A.	El espectro IR de una gota de la muestra, corresponde al obtenido en la SRef de benzoato de bencilo.	Cumple
B. y C.	Se produce un precipitado blanco cristalino de ácido benzoico.	Cumple
D.	El ácido benzoico así obtenido del ensayo B y C, funde entre 121 °C y 124 °C.	121°C
Espectro UV	La comparación de la muestra contra la sustancia de referencia (8 µg/mL) se encuentra entre una longitud de onda de 229 nm utilizando como disolvente etanol absoluto.	228.8 nm
Temperatura de ebullición	Aproximadamente 320 °C.	317.5°C
Temperatura de congelación	No menor a 17 °C.	17°C
Índice de refracción	Entre 1,568 y 1,570 a 20 °C.	1,568
Densidad relativa	Entre 0,118 y 1,122.	1,051 g/mL
Aldehído	El volumen de SV de Hidróxido de sodio 0,1 N consumido no excede de 0,50 mL.	0,5 mL
Acidez	Se requieren no mas 1,5 mL de SV de hidróxido de sodio 0,02 N para restituir el color rosa.	1,5 mL
Valoración*	Entre 90 a 110%.	$\bar{X}$ = 104.62% C.V. = 0.32%

*Especificaciones tomadas de FEUM 10ª edición.*

*\* La valoración se realizó por UV en comparación con un estándar secundario.*

## 1.2 Estabilidad intrínseca

a) Fármaco (aceite).

**Cuadro 14. Estabilidad del benzoato de bencilo**

Condición	Estabilidad Física				
	Rf Referencia	Rf Muestra	Resultado	Inicial	Final
Temperatura 40° C	0.60	0.62	Estable	Líquido	Cumple
Temperatura 60°C	0.65	0.67	Estable	oleoso,	Cumple
Humedad 75% HR	0.56	0.59	Estable	claro e	Cumple
Luz Blanca	0.67	0.65	Estable	incoloro.	Cumple

Monitoreado físicamente por CCF, en sistema de elución cloroformo:etanol (70:30) durante 45 días.

b) Reacciones degradativas

**Cuadro 15. Estabilidad del Benzoato de bencilo en solución.**

Condición	Rf Referencia	Rf Muestra	Resultado
Hidrólisis Ácida	0.56	0.60	Estable
Hidrólisis Básica	0.59	0.59	Estable
Oxidación	0.63	0.63	Estable
Reducción	0.64	0.65	Estable

Temperatura de 70-80 °C. Monitoreado por CCF, en sistema de elución cloroformo:etanol (70:30) durante 5 horas.

## 2. Compatibilidad benzoato de bencilo – excipientes

<b>Cuadro 16. Compatibilidad benzoato de bencilo - excipientes</b>						
Excipiente	Condición	Estabilidad química			Estabilidad Física	
		Rf Referencia	Rf Muestra	Resultado	Inicial	Final
Carbopol 940	Luz blanca	0.52	0.57	+	Líquido oleoso, claro e incoloro.	Sólido blanco
	40° C	0.62	0.58	+	Líquido oleoso, claro e incoloro.	Sólido blanco
Ultrez 21	Luz blanca	0.65	0.64	+	Líquido oleoso, claro e incoloro.	Sólido blanco
	40° C	0.62	0.65	+	Líquido oleoso, claro e incoloro.	Sólido blanco
Ultrez 10	Luz blanca	0.66	0.64	+	Líquido oleoso, claro e incoloro.	Sólido blanco
	40° C	0.64	0.61	+	Líquido oleoso, claro e incoloro.	Sólido blanco
HPMC	Luz blanca	0.62	0.66	+	Líquido oleoso, claro e incoloro.	Sólido beige
	40° C	0.60	0.57	+	Líquido oleoso, claro e incoloro.	Sólido beige
Vaselina	Luz blanca	0.69	0.66	+	Líquido oleoso, claro e incoloro.	Líquido espeso
	40° C	0.50	0.53	+	Líquido oleoso, claro e incoloro.	Líquido espeso
Glicerina	Luz blanca	0.49	0.49	+	Líquido oleoso, claro e incoloro.	Líquido espeso
	40° C	0.64	0.63	+	Líquido oleoso, claro e incoloro.	Líquido espeso

*Continúa en la siguiente página*

Continuación del cuadro 16

Propilenglicol	Luz blanca	0.60	0.52	+	Líquido oleoso, claro e incoloro.	Líquido espeso
	40° C	0.61	0.57	+	Líquido oleoso, claro e incoloro.	Líquido espeso
Alcohol cetílico	Luz blanca	0.79*	0.74*	-	Líquido oleoso, claro e incoloro.	Sólido blanco
	40° C	0.70*	0.70*	-	Líquido oleoso, claro e incoloro.	Sólido blanco
Tween 60	Luz blanca	0.60	0.60	+	Líquido oleoso, claro e incoloro.	Semisólido amarillento
	40° C	0.60	0.55	+	Líquido oleoso, claro e incoloro.	Semisólido amarillento
Span 60	Luz blanca	0.58	0.58	+	Líquido oleoso, claro e incoloro.	Sólido beige
	40° C	0.64	0.64	+	Líquido oleoso, claro e incoloro.	Sólido beige
Nipagin sódico	Luz blanca	0.56	0.57	+	Líquido oleoso, claro e incoloro.	Líquido espeso
	40° C	0.56	0.56	+	Líquido oleoso, claro e incoloro.	Líquido espeso
Nipasol simple	Luz blanca	0.50	0.56	+	Líquido oleoso, claro e incoloro.	Líquido espeso
	40° C	0.61	0.64	+	Líquido oleoso, claro e incoloro.	Líquido espeso
BHT	Luz blanca	0.58	0.58	+	Líquido oleoso, claro e incoloro.	Líquido espeso
	40° C	0.64	0.67	+	Líquido oleoso, claro e incoloro.	Líquido espeso
Trietanolamina	Luz blanca	0.57	0.51	+	Líquido oleoso, claro e incoloro.	Líquido espeso
	40° C	0.54	0.56	+	Líquido oleoso, claro e incoloro.	Líquido espeso

(+)=Compatible y (-)=Incompatible Monitoreado organolépticamente y por CCF, en sistema de elución cloroformo:etanol (70:30). Para la determinación de la compatibilidad se tomó en cuenta solamente el resultado de la cromatografía.

\*Presenta manchas de impurezas por lo cual se determinó como incompatible.

### 3. Formulaciones

**Cuadro 17. Formulaciones realizadas para los lotes de 50 g.**

Componente	Formulaciones (%)									
	L1	L2	L3	L4	L5	L6	L7	L8	L9	L10
Benzoato de bencilo	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
Carbopol 940	1	1.5	1.5	--	1	--	1	--	--	--
Ultrez 21	--	1	--	1	--	--	--	--	--	--
Ultrez 10	--	--	--	--	--	--	--	--	--	1
HPMC	3.5	--	--	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
Vaselina	30	15	30	15	15	15	5.3	5.3	--	5.3
Glicerina	--	15	--	15	--	--	--	--	--	--
Propilenglicol	--	--	--	--	--	15	--	--	--	--
Alcohol cetílico	--	--	--	--	--	2	--	--	--	--
Tween 60	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Span 60	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Nipagin sódico	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
Nipazol simple	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
BHT	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Trietanolamina	*c. s. p. pH 6 - 7									
Agua	#c.b.p. 50 g									

\*c.s.p.= Cuanto sea para.

#c.b.p.= Cuanto baste para.

### 3.1 Pruebas realizadas a las formulaciones

<b>Cuadro 18. Pruebas realizadas a las formulaciones</b>		
Formulación	Apariencia	Consistencia
1	Emulgel blanco sin partículas extrañas	Muy rígido (20 mm)
2	No se formó el emulgel	Fluido (80 mm)
3	No se formó el emulgel	Fluido (80 mm)
4	Emulgel blanco sin partículas extrañas	Poco fluido (50 mm)
5	Emulgel blanco sin partículas extrañas	Poco fluido (50 mm)
6	No se formó el emulgel	Fluido (80 mm)
7	Emulgel blanco sin partículas extrañas	Rígido (30 mm)
8	Emulgel blanco sin partículas extrañas	Rígido (30 mm)
9	No se formó el emulgel	Muy rígido (20 mm)
10	Emulgel blanco sin partículas extrañas	Rígido (30 mm)

<b>Cuadro 19. Clasificación del producto de acuerdo al diámetro de dispersión</b>	
Diámetro	Tipo de producto
Mayor de 70 mm	Fluido
De 50 mm a 70 mm	Poco Fluido
De 30 mm a 50 mm	Rígido
Menor de 30 mm	Muy rígido



#### 4. Escalamiento

De acuerdo a la formulación lote 7 y lote 10 (ver cuadro 17), se realizó una primera producción de 250 g denominado lote piloto 1, posteriormente a 700g denominado lote piloto 2 y finalmente se escalo a 1000g denominado lote piloto 3, donde solamente se evaluó la apariencia y la consistencia.

*Cuadro 20. Escalamiento a 1000 g.*

<b>Componente</b>	<b>Porcentaje (%)</b>	<b>Cantidad (g)</b>
<b>Benzoato de bencilo</b>	30	300
<b>Lote 7 Carbopol 940</b>	1	10
<b>Lote 10 Ultrez 10</b>	1	10
<b>HPMC</b>	3.5	35
<b>Vaselina</b>	5.3	53
<b>Tween 60</b>	3	3
<b>Span 60</b>	1	10
<b>Nipagin sódico</b>	0.2	2
<b>Nipasol simple</b>	0.15	1.5
<b>BHT</b>	0.1	1
<b>Trietanolamina</b>	0.1	1
<b>Agua c.b.p.</b>	100	1000

## 5. Ciclaje/control de calidad

➤ Carbopol 940

**Cuadro 22. Resultados del ciclaje**

<b>PRUEBA</b>	<b>Especificación</b>	<b>Antes</b>	<b>Después</b>
<b>Consistencia</b>	La media de las 6 determinaciones, si ninguno de los valores se desvía del valor medio por más del 10 %, como un intervalo, si los valores individuales se desvían del valor medio por más del 10 %.	3.4	2.7
<b>Diámetro de dispersión</b>	La media de las 3 o 6 determinaciones, si ninguno de los valores se desvía del valor medio por más del $\pm 10$ %, como un intervalo, si los valores individuales se desvían del valor medio por más del $\pm 10$ %.	5.0	5.0
<b>Densidad</b>	Sin especificación	1.03	1.03
<b>pH aparente</b>	6 - 7	7.68	7.65
<b>pH directo</b>	6 - 7	6.13	6.15
<b>Valoración</b>	Entre 90 - 110 %	$\bar{x}=102.3$ C.V. 2.47%	$\bar{x}=103.4$ C.V. 1.82%
<b>Limites microbianos Mesófilos aerobios</b>	$\leq 100$ UFC	$\leq 100$ UFC	$\leq 100$ UFC
<b>Hongos filamentosos</b>	$\leq 100$ UFC	$\leq 100$ UFC	$\leq 100$ UFC

**Cuadro 23. Resultados del ciclaje**

<b>PRUEBA</b>	<b>Especificación</b>	<b>INICIAL</b>	<b>FINAL</b>
<b>Consistencia</b>	La media de las 6 determinaciones, si ninguno de los valores se desvía del valor medio por más del 10 %, como un intervalo, si los valores individuales se desvían del valor medio por más del 10 %.	3.9	2.4
<b>Diámetro de dispersión</b>	La media de las 3 o 6 determinaciones, si ninguno de los valores se desvía del valor medio por más del $\pm 10$ %, como un intervalo, si los valores individuales se desvían del valor medio por más del $\pm 10$ %.	5.0	5.0
<b>Densidad</b>	Sin especificación	1.03	1.03
<b>pH aparente</b>	6 - 7	7.54	7.69
<b>pH directo</b>	6 - 7	6.15	6.31
<b>Valoración</b>	Entre 90 - 110 %	$\bar{x}=96.18$ C.V. 1.92%	$\bar{x}=95.84$ C.V. 1.68%
<b>Limites microbianos Mesófilos aerobios</b>	$\leq 100$ UFC	$\leq 100$ UFC	$\leq 100$ UFC
<b>Hongos filamentosos</b>	$\leq 100$ UFC	$\leq 100$ UFC	$\leq 100$ UFC

## 6. Validación del método analítico

**Cuadro 24. Linealidad del sistema**

Nivel (%)	Concentración $\mu\text{g/mL}$	Absorbancia
80	6.4	0.506
		0.508
		0.501
90	7.2	0.553
		0.560
		0.563
100	8	0.618
		0.618
		0.621
110	8.8	0.659
		0.660
		0.664
120	9.6	0.720
		0.721
		0.723

$r^2=0.996$

ICpendiente=de 0.00515 a 0.00554 no incluye al 0

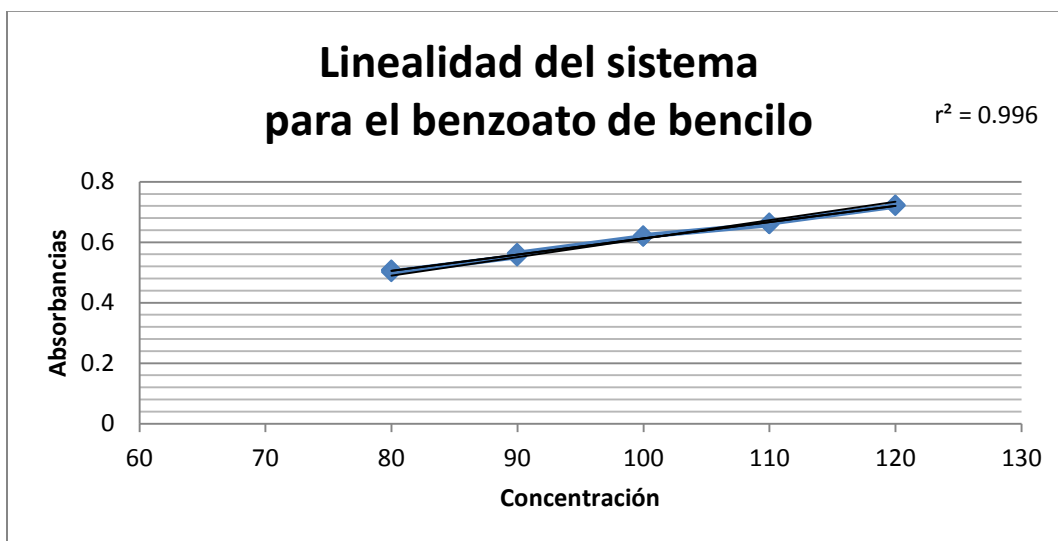


Figura 7. Gráfica de la linealidad del sistema para benzoato de bencilo, promedio de  $n=3$ .

**Cuadro 25. Precisión del sistema**

No. de muestra	Concentración µg/mL	Absorbancia
1	8.0	0.618
2		0.618
3		0.621
4		0.628
5		0.620
6		0.620

CV= 0.59%

**Cuadro 26. Especificidad del método analítico**

Sustancias relacionadas	Especificidad
Referencia 8 µg/mL	La longitud de onda que absorbe es de 229 nm
Placebo	Sin respuesta analítica
Muestra Carbopol 940	Presenta máximo de absorbancia de 228.8 nm (Anexo 10)
Muestra Ultrez 10	Presenta máximo de absorbancia de 229.2 nm (Anexo 10)

➤ Carbopol 940

**Cuadro 27. Linealidad del método**

Nivel (%)	Cantidad Adicionada $\mu\text{g/mL}$	Cantidad Recuperada $\mu\text{g/mL}$	% Recuperado
80	6.35	6.02	94.70%
	6.44	6.16	95.61%
	6.49	6.29	96.93%
100	8.63	8.63	99.96%
	8.65	8.61	99.61%
	8.63	8.57	99.33%
120	9.67	9.55	98.72%
	9.66	9.42	97.48%
	9.63	9.39	97.47%

$r^2=0.995$

$IC_{\text{PENDIENTE}}$  de 1.013 a 1.059

$IC_{\text{ORDENADA}}$  de 0.989 a 1.083

$CV_{y/x}=0.53\%$

$\%R_{\text{PROMEDIO}}=97.76\%$

$IC_{\%R}$  de 96.3% a 99.1%

$CV_{\%R}=1.86\%$

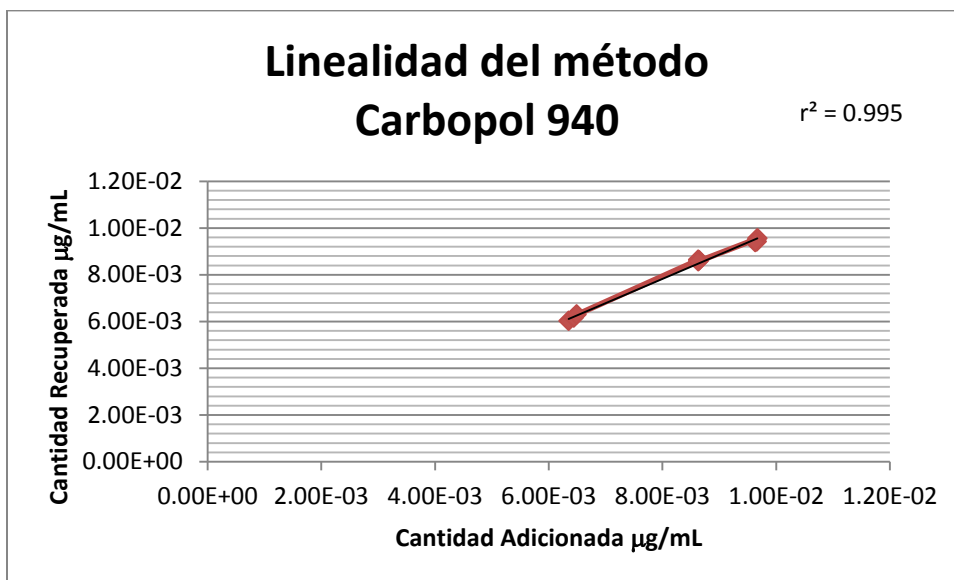


Figura 8. Grafica de la linealidad del método para benzoato de bencilo, promedio de  $n=3$ .

➤ Ultrez 10

**Cuadro 28. Linealidad del método**

Nivel (%)	Cantidad Adicionada $\mu\text{g/mL}$	Cantidad Recuperada $\mu\text{g/mL}$	% Recuperado
80	6.40	6.29	98.40%
	6.38	6.12	95.88%
	6.39	6.15	96.22%
100	7.89	7.88	99.87%
	7.93	7.79	98.31%
	7.93	7.79	98.26%
120	9.52	9.21	96.66%
	9.58	9.19	95.90%
	9.62	9.22	95.88%

$r^2=0.992$

$IC_{\text{PENDIENTE}}$  de 0.922 a 0.971

$IC_{\text{ORDENADA}}$  de 0.896 a 0.997

$CV_{y/x} = 0.57\%$

$\%R_{\text{PROMEDIO}} = 97.26\%$

$IC_{\%R}$  de 96.1% a 98.3%

$CV_{\%R} = 1.51\%$

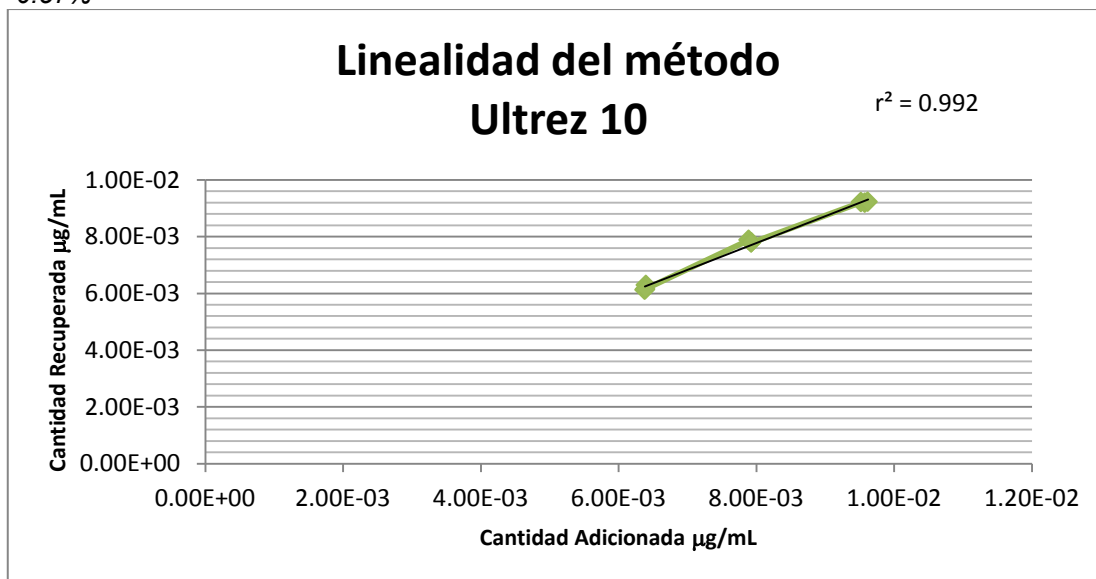


Figura 9. Grafica de la linealidad del método para benzoato de bencilo, promedio de  $n=3$

➤ Carbopol 940

**Cuadro 29. Porcentajes de recobro en la exactitud de método utilizando**

<b>Cantidad Adicionada <math>\mu\text{g/mL}</math></b>	<b>Cantidad Recuperada <math>\mu\text{g/mL}</math></b>	<b>% Recuperado</b>
8.63	8.63	99.96%
8.65	8.61	99.61%
8.63	8.57	99.33%
8.63	8.63	99.96%
8.65	8.61	99.61%
8.66	8.64	99.76%

$\%R_{\text{PROMEDIO}} = 97.70\%$   
 $IC_{\%R}$  de 99.5% a 99.9%  
 $CV_{\%R} = 0.24\%$

➤ Ultrez 10

**Cuadro 30. Porcentajes de recobro en la exactitud de método utilizando**

<b>Cantidad Adicionada <math>\mu\text{g/mL}</math></b>	<b>Cantidad Recuperada <math>\mu\text{g/mL}</math></b>	<b>% Recuperado</b>
7.89	7.88	99.87%
7.93	7.79	98.31%
7.93	7.79	98.26%
7.89	7.68	97.27%
7.93	7.78	98.12%
7.93	7.81	98.44%

$\%R_{\text{PROMEDIO}} = 98.38\%$   
 $IC_{\%R} = 97.6\%$  a  $99.0\%$   
 $CV_{\%R} = 0.85\%$



➤ Carbopol 940

**Cuadro 31. Reproducibilidad del método analítico**

<b>Respuesta % de contenido</b>		
	Día 1	Día 2
<b>Analista 1</b>	99.81%	92.97%
	99.83%	93.94%
	99.92%	94.03%
<b>Analista 2</b>	99.96%	97.23%
	99.61%	97.02%
	99.33%	97.47%

CV = 2.69%

➤ Ultrez 10

**Cuadro 32. Reproducibilidad del método analítico**

<b>Respuesta % de contenido</b>		
	Día 1	Día 2
<b>Analista 1</b>	94.56%	97.79%
	94.75%	97.03%
	95.22%	97.17%
<b>Analista 2</b>	97.27%	99.08%
	98.12%	96.41%
	98.44%	96.78%

CV = 1.48%

➤ Carbopol 940

**Cuadro 33. Estabilidad de las muestras a temperatura ambiente**

<b>Tiempo de almacenaje a temperatura ambiente (15 °C a 30 °C)</b>		
<b>Muestra</b>	<b>Inicio</b>	<b>48hrs</b>
<b>1</b>	99.96%	98.61%
<b>2</b>	99.61%	97.60%
<b>3</b>	99.33%	98.88%
<b>Promedio</b>	99.63%	98.36%
<b>CV</b>	0.32%	0.69%

$|di| = 1.27\%$

**Cuadro 34. Estabilidad de las muestras en refrigeración**

<b>Tiempo de almacenaje en refrigeración (2 °C a 8 °C)</b>		
<b>Muestra</b>	<b>Inicio</b>	<b>48hrs</b>
<b>1</b>	99.96%	97.34%
<b>2</b>	99.61%	98.10%
<b>3</b>	99.33%	97.76%
<b>Promedio</b>	99.63%	97.73%
<b>CV</b>	0.32	0.39

$|di| = 1.9\%$

➤ Ultrez 10

**Cuadro 35. Estabilidad de las muestras a temperatura ambiente**

<b>Tiempo de almacenaje a temperatura ambiente (15 °C a 30 °C)</b>		
<b>Muestra</b>	<b>Inicio</b>	<b>48hrs</b>
<b>1</b>	99.87%	99.62%
<b>2</b>	98.31%	98.61%
<b>3</b>	98.26%	98.92%
<b>Promedio</b>	98.81%	99.05%
<b>CV</b>	0.93%	0.52%

$$|di| = 0.24\%$$

**Cuadro 36. Estabilidad de las muestras en refrigeración**

<b>Tiempo de almacenaje en refrigeración (2°C a 8°C)</b>		
<b>Muestra</b>	<b>Inicio</b>	<b>48hrs</b>
<b>1</b>	99.87%	99.45%
<b>2</b>	98.31%	99.21%
<b>3</b>	98.26%	99.57%
<b>Promedio</b>	98.81%	99.41%
<b>CV</b>	0.93%	0.19%

$$|di| = 0.59\%$$

**Cuadro 37. Resumen de resultados de las pruebas de desempeño para el método analítico desarrollado.**

Parámetro	Criterio de aceptación	Carbopol 940	Ultrez 10
<b>Linealidad del sistema</b>	$r^2 \geq 0.98$ IC <sub>m</sub> , no incluye al 0	$r^2=0.99$ IC <sub>m</sub> =de $5.15 \times 10^{-3}$ a $5.54 \times 10^{-3}$ no incluye al 0	
<b>Precisión del sistema</b>	CV $\leq 1.5\%$		CV= 0.59%
<b>Linealidad del método</b>	$r^2 \geq 0.98$ IC <sub>m</sub> , incluye al 1 IC <sub>b</sub> , incluye al 0 CV <sub>y/x</sub> $\leq 3\%$	$r^2=0.99$ IC <sub>m</sub> de 1.013 a 1.059 IC <sub>b</sub> de 0.989 a 1.083 CV <sub>y/x</sub> = 0.53%	$r^2=0.99$ IC <sub>m</sub> de 0.922 a 0.971 IC <sub>b</sub> de 0.896 a 0.997 CV <sub>y/x</sub> = 0.57%
	IC <sub>%R</sub> , incluye al 100% %R <sub>prom</sub> entre 97-103% CV <sub>%R</sub> $\leq 3\%$	IC <sub>%R</sub> de 96.3% a 99.1% %R <sub>PROM</sub> = 97.76% CV <sub>%R</sub> = 1.86%	IC <sub>%R</sub> de 96.1% a 98.3% %R <sub>PROM</sub> = 97.26% CV <sub>%R</sub> = 1.51%
<b>Especificidad</b>	El método es capaz de cuantificar la sustancia de interés sin que exista interferencia de otras sustancias presentes.	Cumple	Cumple
<b>Exactitud</b>	IC <sub>%R</sub> , incluye al 100% %R <sub>prom</sub> =entre 97-103% CV <sub>%R</sub> $\leq 3\%$	IC <sub>%R</sub> de 99.5% a 99.9% %R <sub>PROM</sub> = 97.70% CV <sub>%R</sub> = 0.24%	IC <sub>%R</sub> de 97.6% a 99.0% %R <sub>PROM</sub> = 98.38% CV <sub>%R</sub> = 0.85%
<b>Reproducibilidad</b>	CV $\leq 3\%$	CV = 2.69%	CV = 1.48%
<b>Estabilidad</b>	$ d  \leq 3\%$	*TA 1.27% *TR 1.90%	*TA 0.24% *TR 0.59%

\*TA= Temperatura ambiente (20 °C - 25 °C)

\*TR= Temperatura refrigeración (4 °C -8 °C)

## XI. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se caracterizó el principio activo (benzoato de bencilo), tomando como referencia las pruebas de la FEUM 10ª edición (descripción, solubilidad, ensayos de identidad A,B,C, y D, temperatura de ebullición, temperatura de congelación, índice de refracción, densidad relativa, aldehído, acidez), se observó que los resultados de estas pruebas corresponden a las especificaciones estipuladas en la monografía del benzoato de bencilo antes citada. La valoración del principio activo se implementó por un método analítico de espectrofotometría UV y no con el método señalado en la monografía, por ser más específico, además el principio activo contiene un grupo éster, esto significa que es un derivado de ácido carboxílico y presenta una longitud de onda aproximada a 229 nm y el intervalo de ultravioleta se encuentra de 200 a 400 nm, la energía absorbida corresponde a la cantidad necesaria para promover un electrón de un orbital a otro en una molécula conjugada; mostrando que los resultados obtenidos estuvieron dentro de las especificaciones establecidas. La valoración se realizó por triplicado encontrándose un contenido de 104.62% benzoato de bencilo y un CV de 0.32%; estos datos son importantes al momento de formular y realizar el ajuste adecuado para obtener la concentración del emulgel al 30%. Los resultados se encuentran en el cuadro 13 y en el anexo 1. (FEUM 2011, McMurry 2008)

Se realizó un estudio de estabilidad intrínseca al principio activo a diferentes condiciones (temperatura 40 °C, 60 °C, humedad relativa al 75% y luz blanca), y se analizaron las muestras por medio de una CCF durante 6 semanas. Físicamente no se observaron cambios en el principio activo y químicamente los valores de Rf de la muestra y de la referencia no se observaron variaciones, por lo tanto se determina que el principio activo es estable a las condiciones anteriormente mencionadas ver cuadro 14 y anexo 2. (NOM 073)

Para conocer la estabilidad del principio activo en solución frente a reacciones degradativas se sometió el activo a hidrólisis ácida, hidrólisis básica, oxidación y

reducción. Los resultados obtenidos por seguimiento mediante CCF muestran la estabilidad del principio activo a estas condiciones, excepto a la hidrólisis ácida, debido a que el grupo funcional del benzoato de bencilo es un éster y este es catalizado por los iones  $H^+$  ver cuadro 15. (Semarnat, I.N.E.)

Del estudio de compatibilidad fármaco-excipientes, se obtuvo que de los excipientes elegidos, el alcohol cetílico sea el único que presenta incompatibilidad con el principio activo, ya que presentaba manchas que podrían ser impurezas o degradación, por lo tanto se descarta de la formulación (ver cuadro 16 y anexo 3).

Se establecieron 10 formulaciones (ver cuadro 17), de las cuales las formulaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 9 no se aceptaron, ya que, o no se formaba el emulgel, o la consistencia no fue la adecuada (ver anexo 4). Las formulaciones 7, 8 y 10 cumplieron con la consistencia es por eso que se eligieron para el escalamiento del emulgel a 250 g (ver cuadro 18). La formulación 8 posteriormente fue rechazada porque no presentaba una buena homogeneidad al aplicarse sobre la piel.

En el cuadro 22 y 23, se observan las formulaciones del lote 7 y lote 10 respectivamente a las cuales se les realizaron controles de calidad para semisólidos (consistencia, diámetro de dispersión, densidad, pH aparente, pH directo, valoración y límites microbianos), cumpliendo con los criterios de aceptación estipulados para esas pruebas, y por lo tanto se les realizó la validación del método analítico, escalamiento y ciclaje térmico a estas dos formulaciones. (FEUM 2011, PNO-0117-09-04)

Las formulaciones lote 7 y lote 10 se llevaron a escalamiento de 250g y posteriormente a 700g, no se presentaron cambios en la apariencia y consistencia, estos dos lotes se escalaron a 1000g cada uno y se acondicionaron (ver cuadro 20 y anexo 6), en frascos de polietileno blanco de alta densidad con tapa tipo rosca. Se les realizaron controles de calidad, así como la valoración, para posteriormente ser sometidos al ciclaje térmico. Al escalar a 250 g no se presentaron cambios en sus propiedades físicas, el único cambio fue el uso de propela de pala por propela de moño. De igual manera al escalar a 700 g no se presentaron cambios en las propiedades físicas del emulgel, sin embargo el único cambio fue la propela de moño por propela de hélice. Al escalar a

1000 g se utilizó la propela de moño, de hélice y de pala, pero no se observaron cambios en sus propiedades físicas. (ICH Q2A)

Durante el ciclaje térmico no se observan cambios significativos, aunque al final del ciclaje térmico si hubo una pérdida considerable de consistencia, esto debido a una desecación del carbomero, ya que el ciclaje se realizó a 40 °C, siendo esto una desventaja de los geles. (Remington 2000, Vila 2001)

Es importante mencionar que se realizó CCF para corroborar alguna degradación en el emulgel registrando los resultados.

El diámetro de dispersión se mantuvo constante en las pruebas realizadas antes y después del ciclaje térmico, aunque hubo una leve desecación del emulgel, esta no afectó la dispersión. Lo cual nos indica que el emulgel es estable a las condiciones de estrés a las que fue sometido. (Remington 2000, PNO-0117-09-04)

La valoración del principio activo antes y después del ciclaje, entra en las especificaciones de la FEUM (90% al 110%), para el lote 7 y el lote 10 antes del ciclaje fue de 102.3% y 96.18% respectivamente, y después del ciclaje 103.4% y 95.84% respectivamente; asegurando que el principio activo no se degradó al ser sometido a un ciclaje térmico, éste se mantuvo dentro de las especificaciones establecidas. (FEUM 2001)

La prueba de límites microbianos, cumple con las especificaciones de la FEUM (mesófilos aerobios  $\leq 100$  UFC, hongos filamentosos y levaduras  $\leq 100$  UFC), el emulgel base carbopol 940 y ultrez 10 no presentan crecimiento microbiano, cumpliendo con las especificaciones, ver anexo 7. (FEUM 2001)

Para la validación del método analítico se determinó la linealidad del sistema (ver cuadro 24 y figura 7). En los resultados obtenidos el coeficiente de correlación ( $r^2$ ) es de 0.99 y el Intervalo de confianza para la pendiente ( $IC_m$ ) no incluye el cero, por lo tanto la respuesta analítica y la concentración del analito se ajustan al modelo matemático en los diferentes niveles de concentración, el método se considera lineal. (Colegio Nacional de Químicos 2002).

El coeficiente de variación (CV) entre estas muestras fue del 0.59% y el criterio de aceptación nos indica que para métodos espectrofotométrico debe de ser  $\leq 1.5\%$ , por lo tanto, se puede decir que hay concordancia entre la respuesta analítica con la solución de referencia de concentración conocida. (Colegio Nacional de Químicos 2002).

Para la especificidad se prepararon placebos de emulgel (Carbopol 940 y Ultrez 10) esta prueba se llevó a cabo por pesadas independientes. Al realizar la prueba espectrofotométrica del placebo, no se obtuvo una respuesta analítica. Al realizarlo con una muestra sí se obtuvo una respuesta analítica, lo cual nos indica que el método es específico, y que se está cuantificando únicamente al analito de interés, ver cuadro 26. (Colegio Nacional de Químicos 2002).

La linealidad del método se realizó para las muestras de emulgel tanto de Carbopol 940 y Ultrez 10. En el caso de la muestra de Carbopol 940 el coeficiente de correlación ( $r^2$ ) fue de 0.99, el intervalo de confianza para la pendiente ( $IC_m$ ) incluye la unidad, el intervalo de confianza para la ordenada ( $IC_b$ ) incluye el cero, encontramos que el método no cumple con intervalo de confianza ( $IC_m$ ) y ( $IC_b$ ), sin embargo aun así existe relación altamente significativa entre cantidad adicional y cantidad recuperada. El coeficiente de variación (CV) es de 0.53%, el cual no debe ser mayor del 3% para métodos espectrofotométricos. Porcentaje de recobro para métodos espectrofotométricos es del 97-103%, el obtenido fue del 97.76%, el coeficiente de variación del porcentaje de recobro ( $CV_{\%R}$ ) para métodos espectrofotométricos es no mayor del 3%, el obtenido fue de 1.86%, por lo tanto el método es lineal en el rango de 90 a 110% y es por esto que cumple con la finalidad para la cual fue diseñado, ver cuadro 27 y figura 8. (Colegio Nacional de Químicos 2002).

Para la linealidad del método de la muestra con ultrez 10 el coeficiente de correlación ( $r^2$ ) fue de 0.99, el intervalo de confianza para la pendiente ( $IC_m$ ) incluye la unidad, el intervalo de confianza para la ordenada ( $IC_b$ ) incluye el cero, como se menciona en el párrafo anterior existe una relación entre cantidad y adicional y cantidad recuperada. El coeficiente de variación (CV) es de 0.57%, el cual no debe ser mayor del 3% para métodos espectrofotométricos. El porcentaje de recobro ( $\%R$ ) para métodos



espectrofotométricos es del 97-103%, el obtenido fue del 97.26%, el coeficiente de variación del porcentaje de recobro ( $CV_{\%R}$ ) para métodos espectrofotométricos es no mayor del 3%, el obtenido fue de 1.51%, por lo tanto el método es lineal en el rango de 90 a 100%, en ambos componentes se cumple con la finalidad para la cual se implemento este método analítico por espectrofotometría UV, ver cuadro 28 y figura 9. (Colegio Nacional de Químicos 2002).

En la determinación de la exactitud del método para la muestra de Carbopol 940 el porcentaje de recobro (%R) es de 97.70% cumple con el criterio de aceptación que es para métodos espectrofotométricos de 97-103%, el coeficiente de variación del porcentaje de recobro ( $CV_{\%R}$ ) es de 0.24% lo cual cumple ya que para métodos espectrofotométricos este no debe ser mayor al 3%, por lo tanto el método es exacto, ver cuadro 29. (Colegio Nacional de Químicos 2002).

Para la muestra de ultrez 10 el porcentaje de recobro (%R) es de 98.38% cumple con el criterio de aceptación para métodos espectrofotométricos de 97-103%, el coeficiente de variación del porcentaje de recobro ( $CV_{\%R}$ ) es de 0.85% lo cual cumple ya que para métodos espectrofotométricos este no debe ser mayor al 3%, por lo tanto el método es exacto, ver cuadro 30. (Colegio Nacional de Químicos 2002).

La reproducibilidad se llevó a cabo con dos analistas diferentes, dos días diferentes, se realiza un nivel de concentración (100%) por triplicado, por analista y por día, el coeficiente de variación obtenido (CV) es de 2.69% lo cual cumple para métodos espectrofotométricos debe ser menor al 3%, indicando que el método es reproducible para la muestra de Carbopol 940, ver cuadro 31. (Colegio Nacional de Químicos 2002).

Para la muestra de ultrez 10 se llevó a cabo en las mismas condiciones que el método anterior, el coeficiente de variación (CV) es de 1.48%, lo cual indica que el método es reproducible, ver cuadro 32. (Colegio Nacional de Químicos 2002).

En relación con el estudio de estabilidad analítica de las muestras de Carbopol 940 y ultrez 10, primero se determinó el porcentaje de benzoato de bencilo en tres muestras al mismo nivel de concentración, después estas mismas se almacenaron en dos condiciones diferentes, a temperatura ambiente 15 °C – 30 °C (ver cuadro 33) y en

refrigeración 2 °C – 8 °C (ver cuadro 34) por 48 horas, posteriormente se determinó el porcentaje de benzoato de bencilo después de almacenar las muestras, el cálculo de la diferencia absoluta de la media aritmética es, para el caso del Carbopol 940, de 1.27% y para ultrez 10 de 0.24% a temperatura ambiente (ver cuadro 35), para refrigeración fue de 1.9% Carbopol 940 y 0.59% para ultrez 10 (ver cuadro 36), los dos cumplen con el criterio de aceptación ya que la diferencia absoluta (di) para métodos espectrofotométricos debe ser menor al 3%, por lo tanto, para los dos métodos, las muestras son estables. (Colegio Nacional de Químicos 2002).

## **XII. CONCLUSIONES**

Se caracterizó el benzoato de bencilo de acuerdo a la monografía del Fármaco cumpliendo las especificaciones establecidas en todas las pruebas realizadas.

Se determinó que el benzoato de bencilo es estable a la humedad, a temperatura de 20 °C, a temperatura de 60 °C. Por otro lado no sufre hidrólisis acida, hidrólisis básica, oxidación ni reducción.

El benzoato de bencilo presentó compatibilidad con todos los excipientes que se analizaron excepto el alcohol cetílico, por lo cual se descartó en la formulación.

Se implementó y se validó un método analítico para cuantificar el benzoato de bencilo en el emulgel, permitiendo establecerlo como un método analítico alternativo al de la FEUM.

Se cumplió el objetivo general propuesto, se desarrollaron dos formulaciones (Carbopol 940 y Ultrez 10) de Benzoato de Bencilo en emulgel que demostraron ser estables a condiciones de estrés.

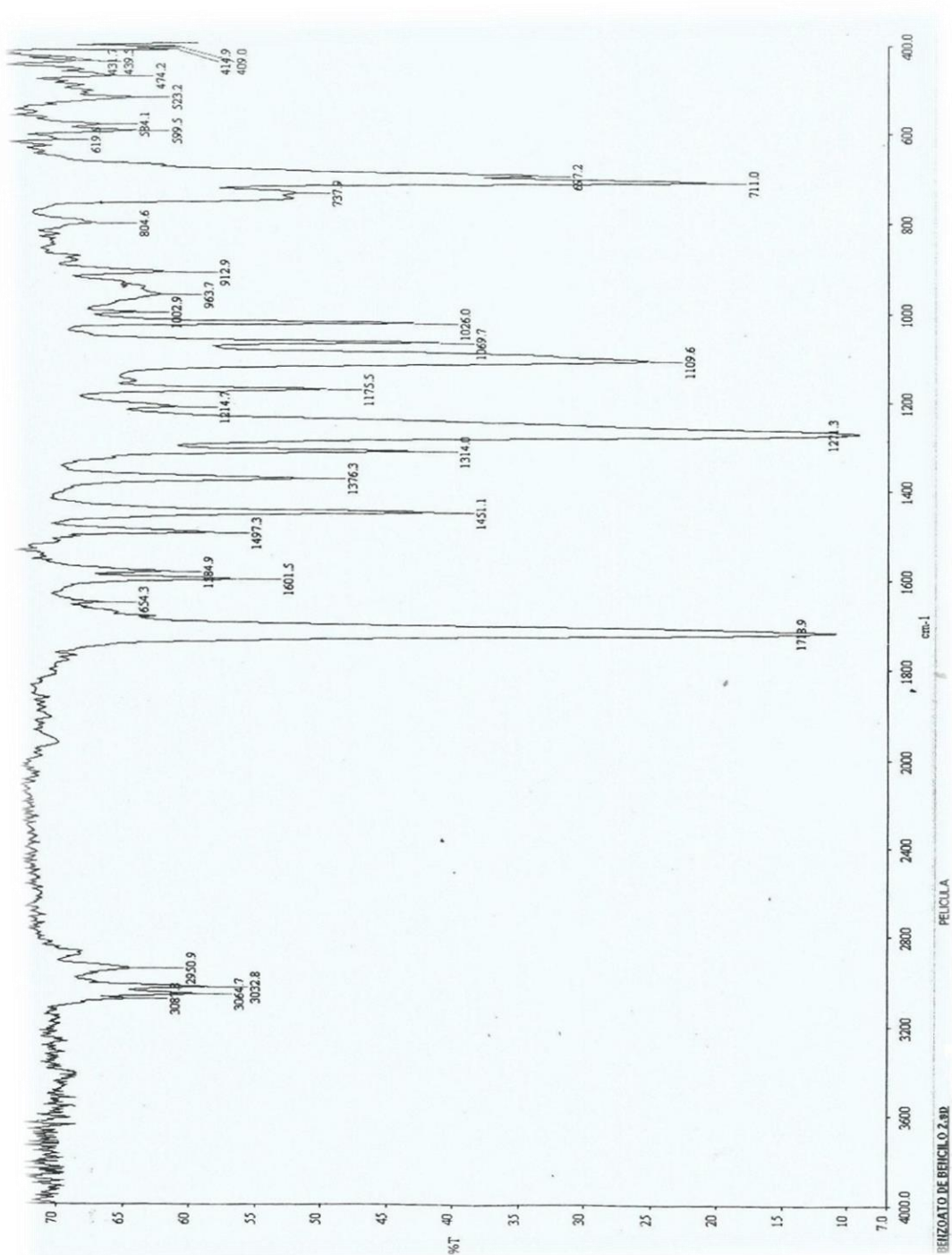
## **XIII. SUGERENCIAS**

- ✓ Someter a estudios de estabilidad acelerada de acuerdo a la NOM 073 Estabilidad de medicamentos, el emulgel obtenido.
- ✓ Desarrollar un método analítico de estabilidad.
- ✓ Realizar pruebas a la forma farmacéutica como penetrabilidad e irritabilidad en piel.
- ✓ Realizar el estudio clínico de eficiencia del medicamento desarrollado.

## XIV. ANEXOS

### ANEXO 1. Caracterización del benzoato de bencilo

- Ensayo de identidad A: Espectro infrarrojo (IR)

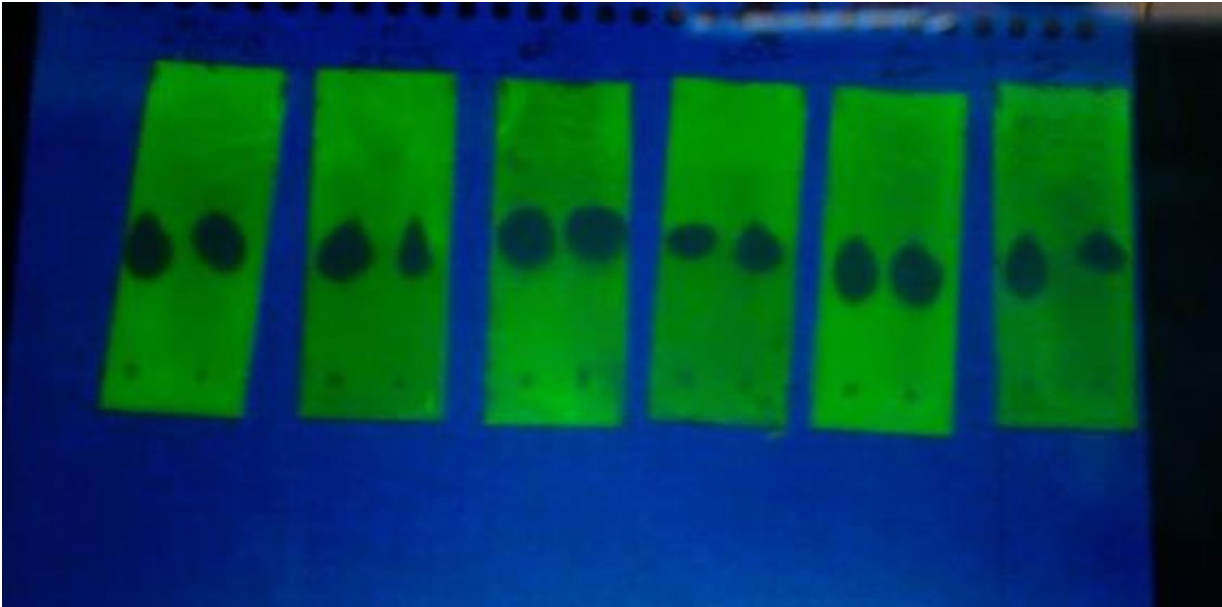


**ANEXO 2. Estabilidad del principio activo**

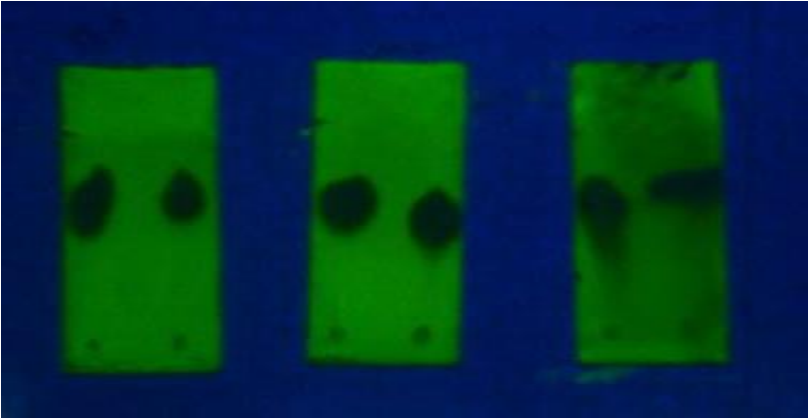
T 20° C

T60°C

Humedad



Luz blanca

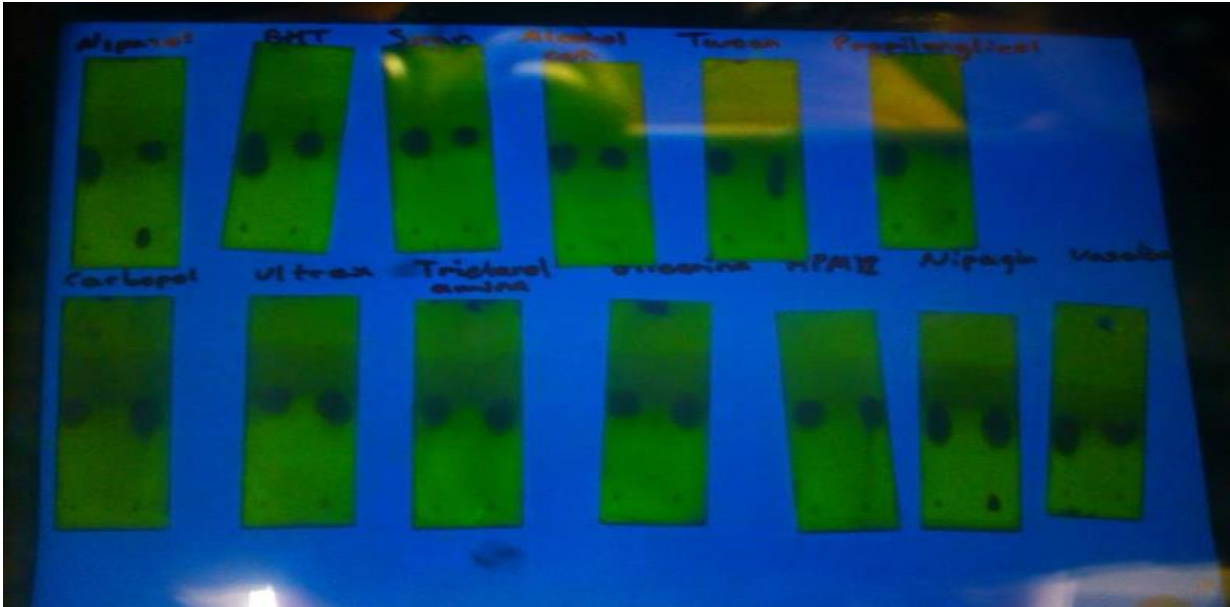


M1

M2

Testigo

ANEXO 3. Compatibilidad principio activo – excipientes



**ANEXO 4. Formulación**



Lote 1



Lote 2



Lote 3



Lote 4



Lote 5

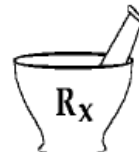


Lote 6

## ANEXO 5. Orden de producción



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



### ORDEN DE PRODUCCIÓN

#### ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO

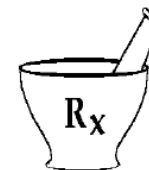
**PRODUCTO:** Benzoato de bencilo al 30%  
**FORMA FARMACÉUTICA:** Emulgel  
**TAMAÑO DE LOTE DE PRODUCCIÓN:** 1000 g  
**PRESENTACION:** Frasco de polipropileno blanco de 100 g  
**USO:** Docencia

#### FORMULA UNITARIA

Cada 100 g Contiene

MATERIA PRIMA	PORCENTUAL (%)	CANTIDAD (g)
Benzoato de bencilo	30	300
Carbopol 940	1	10
HPMC	3.5	35
Vaselina	5.3	53
Tween 60	3	3
Span 60	1	10
Nipagin sódico	0.2	2
Nipasol simple	0.15	15
BHT	0.1	1
Trietanolamina	c. s. p. pH 6 - 7	
Agua	c.b.p. 1000	
TOTAL	100	1000





## PROCEDIMIENTO DE PRODUCCIÓN

**PRODUCTO:** Emulgel de benzoato de bencilo al 30 %

### **MATERIAL Y EQUIPO**

- Espátulas
- Propela de pala
- Propela de hélice
- Vasos de precipitado de acero inoxidable de distintas capacidades
- Caframo
- Balanza semianalítica
- Parrilla de calentamiento

### **PRECAUCIONES DE PRODUCCIÓN**

- Se debe tener cuidado en las temperaturas a la hora de mezclar.

### **LIMPIEZA DEL EQUIPO Y ÁREA DE TRABAJO**

### **PROCEDIMIENTO**

1. Identificar el equipo y el área de trabajo.
2. Lavar con agua y jabón el material y desinfectar el área de trabajo.
3. Sanitizar con alcohol etílico al 70%.
4. Colocar una etiqueta de área limpia.
5. Surtir 300 g de benzoato de bencilo, 10 g de polímero (Carbopol 940 y/o Ultrez 10), 35 g de hidroxipropilmetiltolueno (HPMC), 53 g de vaselina líquida, 3 g de Tween 60, 10 g de span 60, 2 g de Nipagín sódico, 1.5 g de Nipasol simple, 1 g de butilhidroxiltolueno (BHT), Trietanolamina c.s.p. pH 6- 7 y agua destilada c.b.p 1000 g.
6. Polímero humectado: Colocar 10 g polímero en 200 g de agua destilada precalentada a 70 °C y dejarlo humectar durante 24 horas, antes de la fabricación.
7. Mezcla 1. Fase oleosa: En un vaso de precipitado de 500 mL colocar 300 g de benzoato de bencilo, 53 g de vaselina líquida, 10 g de span 60 y 1 g de BHT, mezclar y disolver a 60 °C.
8. Mezcla de conservadores En un vaso de precipitados de 100 mL agregar 2 g de Nipagín sódico, 1.5 g de Nipasol simple y disolver en 56.4 g de agua destilada a

60°C.

9. Mezcla 2 fase acuosa: En otro vaso de precipitados de 250 mL pesar 30 g de Tween 60 y agregar a la mezcla de conservadores, mezclar a 70 °C.
10. Mezcla 3: Adicionar la mezcla 2 fase acuosa a la mezcla 1 fase oleosa, mezclar y dejar enfriar a temperatura ambiente para formar la emulsión.
11. Mezcla 4: En un vaso de precipitados de 150 mL agregar 35 g de HPMC a 300 g de agua destilada a 70 °C para disolver.
12. Mezcla 5: Agregar la emulsión ó mezcla 3 a la mezcla 4, mezclar a temperatura ambiente hasta homogenizar.
13. Agregar la mezcla 5 al polímero humectado y mezclar homogéneamente.
14. Agregar Trietanolamina hasta un pH 6 – 7 y mezclar hasta que se forme el emulgel.

\*Nota: Del paso 7 al paso 11 se utiliza para mezclar la propela de pala, del paso 12 al paso 14 se utiliza la propela de hélice, para un mejor mezclado, a una velocidad de 350 rpm.

15. Acondicionar

16. Tomar una muestra representativa del lote y proceder a realizar las siguientes pruebas:

- Apariencia
- Prueba de consistencia
- Diámetro de dispersión
- Densidad relativa
- pH
- Cromatografía en capa fina
- Límites microbianos
- Valoración

## ANEXO 6. Acondicionamiento

### a) Frascos de polietileno



### b) Etiqueta

# BENZOATO DE BENCILO

**Escabicida**  
**Parasiticida**  
**Peliculicida**

## AL 30% Emulgel

Vía de  
Administración  
Tópico



**Fórmula:**

Cada 100 g contiene 30 g  
de benzoato de bencilo  
Vehículo cbp 100 g

**Precauciones:**

Evite el contacto con los  
ojos.

**NO INGERIBLE**

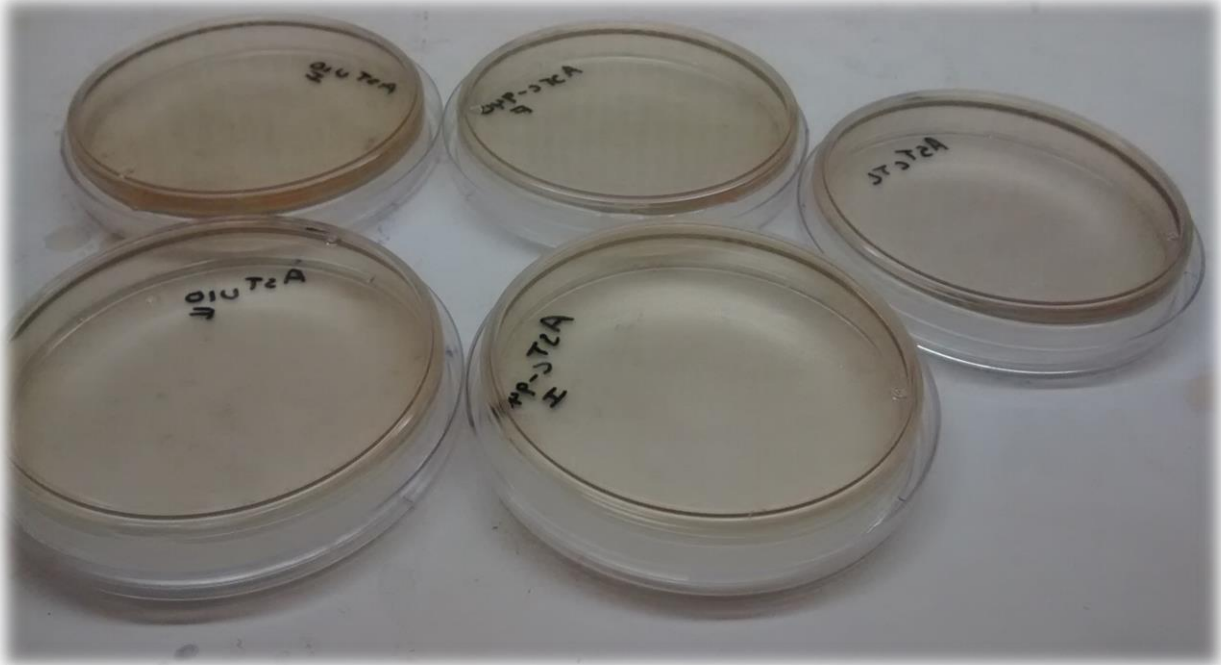
Lote: 1  
Cad. Feb 16

**CONTENIDO 100 g**  
Consérvese a temperatura  
ambiente y bien cerrado

**Fabricado en México por**  
**Laboratorios**  
**Farmacéuticos Zaragoza**

**ANEXO 7. Ciclaje**

e) Limites microbianos



**ANEXO 8. Certificado del proveedor de la materia prima**




Código	Descripción	Calidad	Lote
B210	BENZOATO BENCILO	Q.P.	1039-14

Especificaciones		Resultados
Apariencia	Líquido oleoso	Pasa Prueba
Olor	Dulce. balsámico	Pasa Prueba
Color	Incoloro	Pasa Prueba
Gravedad específica (25°C)	1.116 - 1.120	1.116
Índice de refracción(20°C)	1.568 - 1.570	1.56851.570
Identificación	Pasa prueba USP	Pasa Prueba
Acidez	<1.0 ml 0.02N NaOH	0.3 ml 0.02 NaOH
Ensayo GC	99.0% mín.	99.9%
Aldehídos	0.05% máx.	0.01%
Punto de solidificación	18.0°C máx.	Pasa Prueba

Fecha fabricación: ABR 2014 Fecha reanálisis: ABR 2016

**NOTA: ESTE ANÁLISIS ES COPIA FIEL DEL ENVIADO POR NUESTRO PROVEEDOR**

  
**Q.F.I. E. MÓNICA GARCÍA FUENTES**  
**RESPONSABLE SANITARIO**

República de El Salvador No. 81, 85 y 97 Centro Histórico, México, D.F. México, C.P. 06080  
 Teléfono: 5709-5349 y 5709-5000 facsimile 5709-5613

## ANEXO 9. Certificado de análisis de estándar primario de benzoato de bencilo



### CERTIFICATE OF ANALYSIS

2 Brisbane Road, North York, ON. M3J 2J8 Canada Tel: (416) 665-9696 Fax: (416) 665-4439  
E-mail: orders@trc-canada.com Website: www.trc-canada.com

*Integrating your products for innovative research.*

#### 1. Identification

**CAS Number:**

120-51-4

**Catalogue Number:**

B230950

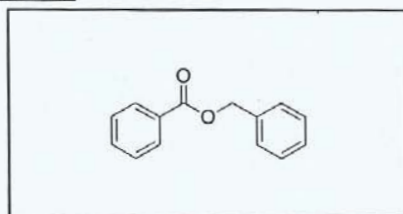
**Product:**

Benzyl Benzoate

**Synonyms:**

Benzyl Ester Benzoic Acid; Ascabin; Ascabiol; Benylate; Benzyl Benzenecarboxylate; Benzyl Benzoate; Benzyl Phenylformate; Benzylets; BenzyloxyPhenyl Ketone; Colebenz; NSC 8081; Nicca Sunsoft LM 7EX; Novoscabin; Pelemol B66; Peruscabin; Phenylmethyl Benzoate; Scabagen; Scabanca; Scabcare BB; Scabide; Scabiozon; Scobenol; Vanzoate; Venzonate

**Structure:**



**Molecular Formula:**

C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>

**Molecular Weight:**

212.24

**Source of Product:**

N/A

#### 2. Analytical Information

**Lot Number:**

2-KAA-66-1

**Melting Point:**

N/A

**Boiling Point:**

N/A

**Atmosphere:**

Air

**Appearance of Product:**

Pale Yellow Oil

**Solubility**

Chloroform, Ethyl Acetate

**Method for Determining Identity:**

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) and MS

**Stability**

Not Determined

**Purity:**

98%

**Long Term Storage Condition:**

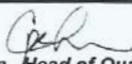
Room Temperature

**Additional Information:**

TLC Conditions: SiO<sub>2</sub>; Hexane : Ethyl Acetate = 8 : 2; Visualized with UV and AMCS; Single Spot, R<sub>f</sub> = 0.60.

<sup>1</sup>H NMR and MS conform to structure.

Elemental Analysis: (Found) %C: 79.04, %H: 5.68; (Calculated) %C: 79.22, %H: 5.70

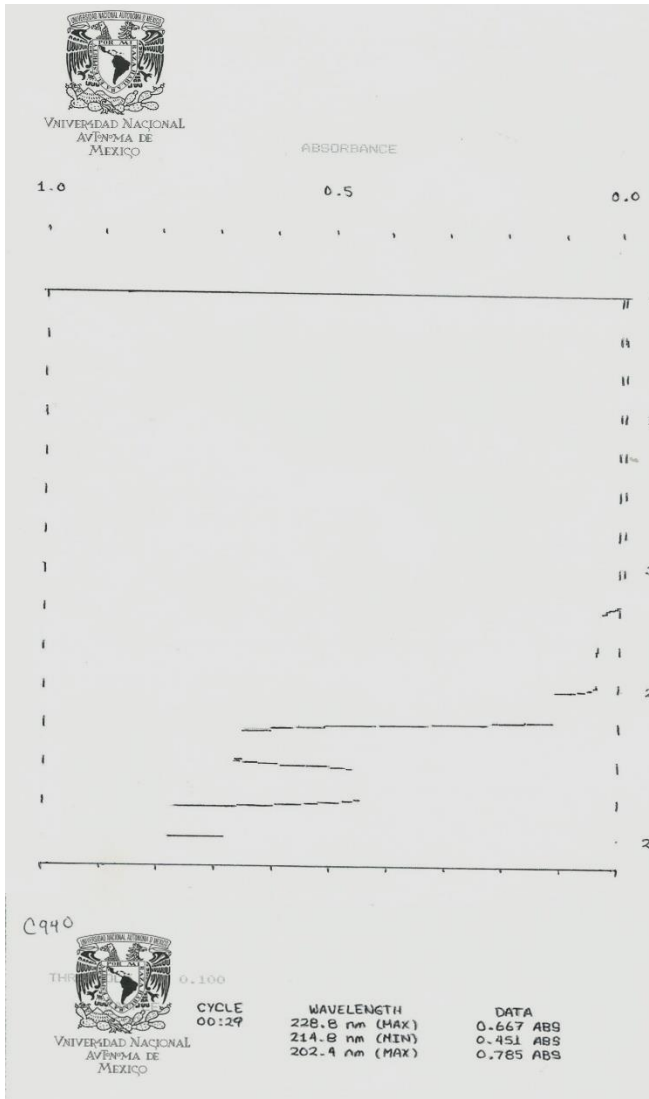
  
Philip Chan, Head of Quality Assurance

**QC Test Date**  
October 3, 2014

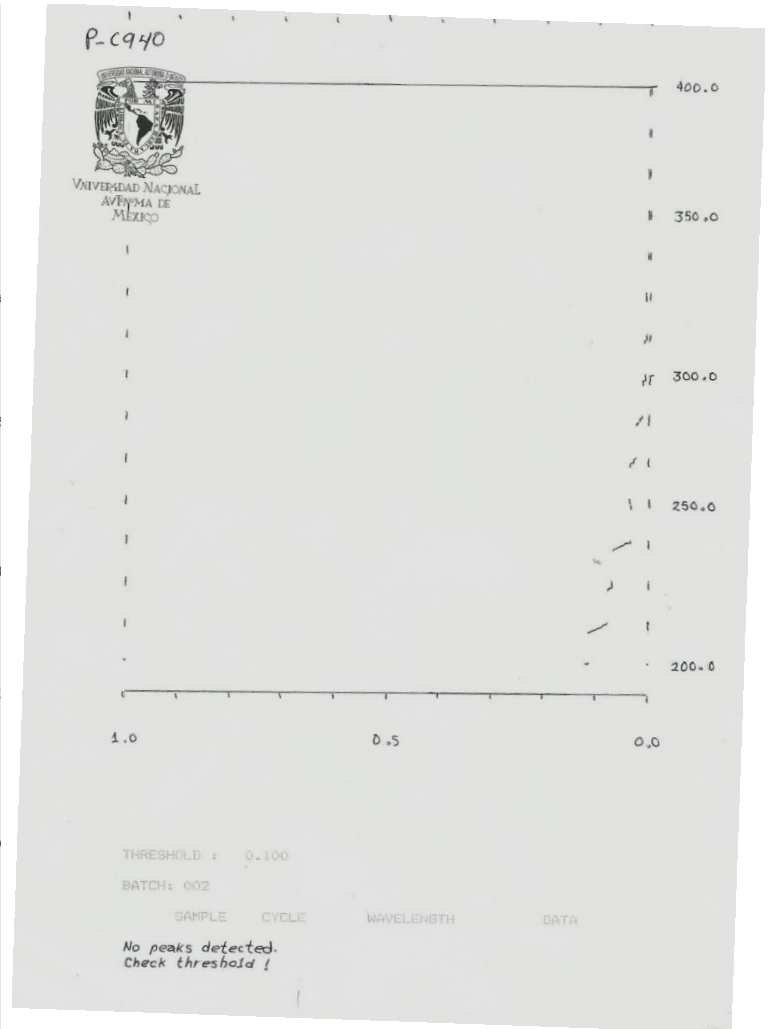
**Retest Date**  
October 1, 2017

## ANEXO 10. Especificidad del método

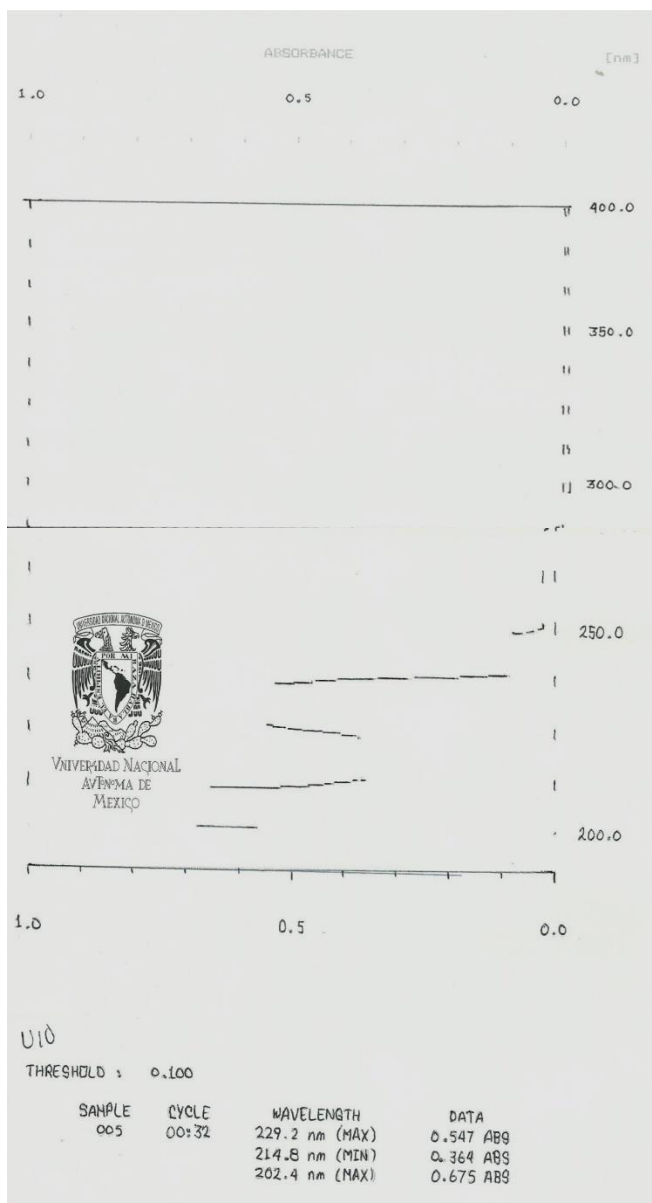
- Carbopol 940



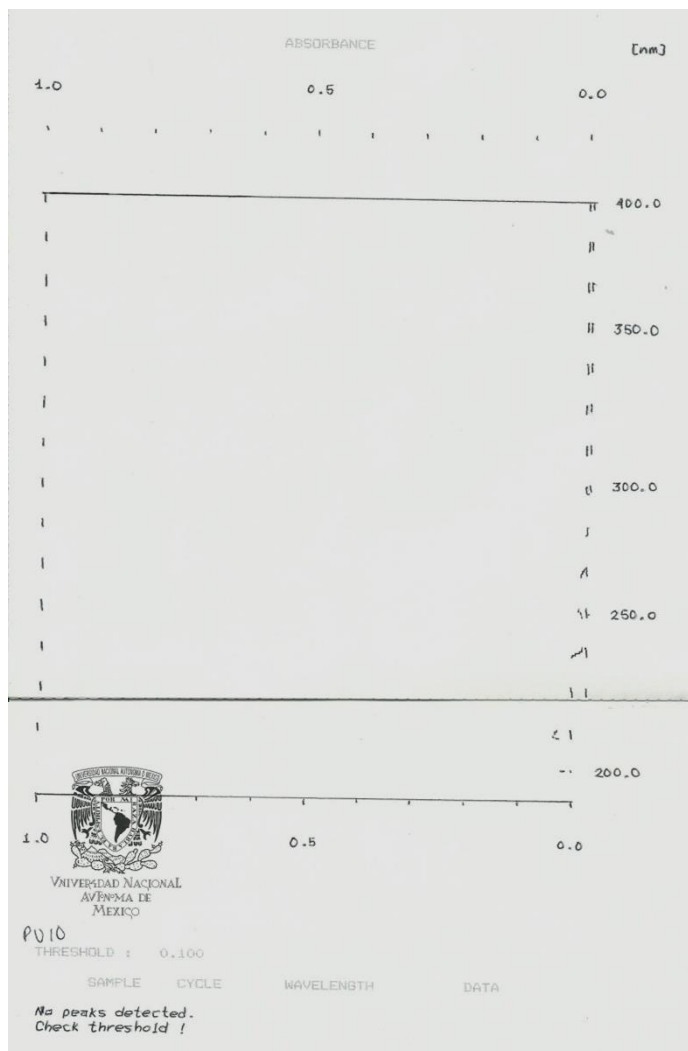
- Placebo Carbopol 940



- Ultrez 10



- Placebo Ultrez 10





## XV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cruz A., Ortega C., Parrilla J. I., Torres G., Velasco L. E. Guía Práctica Clínica: IMSS-543-12 Diagnostico y Tratamiento de Escabiosis. México, Secretaria de Salud, 2012. 7-28. Disponible en: [www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html](http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html)
2. Carrada T., George A. A., Sandoval A., Comportamiento epidemiológico de la escabiasis en México. Rev. méd. IMSS; 31(5/6):425-31, sept.-dic. 1993. Disponible en: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah%2Fiah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=176975&indexSearch=ID>
3. Shah A. A., Kamdar K., Shah R., Keraliya R. A.. Emulgel: A Topical Preparation for Hydrophobic Drugs. Kalol Institute of Pharmacy, Department of Pharmaceutics, Gujarat, India. Vol-2/Issue-5/Sept-Oct 2013 ISSN: 2278-1099: 1-7.
4. Trejo T. M, Estudio de preformulación y formulación de tabletas conteniendo un analgésico urinario (Tesis). México D.F.: Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Química. 2009.
5. Román D. F. Innovación y Desarrollo Farmacéutico. México. Asociación Farmacéutica Mexicana. 1990.
6. Remington A. Farmacia. 20ª Edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2000.
7. Olaya E.E.S., García C. R. G., Torres P. N. S., et al. Caracterización del proceso productivo, logístico y regulatorio de los medicamentos. Vitae. 2006; 13(2): 69-82.

8. Aulton M. E. Farmacia la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2ª ed. Madrid; 2004.
9. García R. Escarlo E. Uso racional de la medicación tópica en dermatología. Colegio Ibero-Latino-Americano de Dermatología. Vol.32, No.1. Febrero 2004.
10. Come de los Santos C. Evolución Biofarmacéutica de las vías de administración y medicación tópica, en sus enlaces superficial, intercutáneo, regional y transdérmico. Revista ciencia e investigación. Vol. 1 No. 2. Universidad de Motevideo. Uruguay. Diciembre 1998.
11. Marcano M. E. González F., Barrera Cutánea. Dermatol Venez. 2006;(44(2):5-7
12. Williams A. Transdermal and topical drug delivery from theory to crinical practice. U.S.A.: Pharmaceutical Press; 2003. P.p. 1-17, 83-87, 108-137.
13. Eghert C. Cosmetica para farmaceuticos. España: ED Acribia, 1996. Pp: 7-9, 65-67 109-130.
14. Palma R. A., Hernández L.A., Mejía B.I., Castrillon R.L., Padilla D.C., Cejudo U.B.L. Control de calidad de un lote de Emulgel con Kanamicina, utilizado como un auxiliar en el tratamiento de Micetomas por Actinomaduramadurae. RMCF. 2005 Volumen 36 Numero 2 pp. 16-25
15. Villalon A. E. Evaluación del sistema tegumentario. Repositorio de la Universidad Central de Venezuela. 13 Noviembre 2013, disponible en: <http://saber.ucv.ve/jspui/handle/123456789/4863>
16. Gellified. Emulsion: A New Born Formulation ForTopical Delivery Of Hydrophobic Drugs Volume 3, Issue 1, 233-251. ReviewarticleISSN 2278 – 4357
17. Whittle P.C., Baldassare P.G. Ultrasonografía de piel y anexos. Chil Radiol. 2004; 10(2):81-88.

18. Sánchez U.I., Quesada G. A., Cedeño Q. M. I. Lesiones elementales en Dermatología. Rev. Méd. Costa Rica Centroamerica. 2010: 594 (LXVII): 345-348.
19. <http://www.cosmetologiayspa.com/constitucion-epidermis-dermis-hipodermis-y-anexos/>
20. Anroop N. Shery J. Bandar A. Basic considerations in the dermatokinetics of topical formulations. Brazilian journal of pharmaceutical sciences, Vol. 49. No. 3. Sao Paulo. September 2013.
21. Secretaria de Salud. Farmacopea de los Estado Unidos Mexicano. 10<sup>a</sup> edición. México D. F.: Comisión Permanente de la Farmacopea de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Volumén I México 2011. pp. 8,9,800 y Volumén II 9,2569-2580.
22. Carlet E. Cosmética para farmacéuticos. Zaragoza, España. Editorial Acribia; 1996.
23. Villareal C. A. M., Formulación de una nano emulsión dermocosmética, nutritiva y regeneradora de la piel (Tesis de maestría). Venezuela: Universidad de los Andes. Facultad de Ciencias, 2004.
24. Vila J. Tecnología Farmacéutica. Volumen I y Volumen II. Madrid: Editorial Sintesis; 2001.
25. Lachman L, Lieberman H. The theory and practice of the industrial pharmacy. 3<sup>o</sup> Edición. U.S.A.: Lea & Febiger; 1989. Pp 1-31, 534-555.
26. Vikas S., Seema S., Baibhav J., A.C. Rana. Emulgel: a new platform for topical drug delivery. IJPBS. 2012. Volumen 3 pp 485 – 498
27. Paruta E. Emulsiones geles, influencia de la formación y fracción de fase dispersada sobre sus propiedades reológicas y estabilidad. Venezuela. Universidad

de los Andes, Facultad de Ingeniería. 2008. Disponible en:  
[http://www.firp.ula.ve/archivos/cuadernos/08\\_MS\\_Paruta\\_E.pdf](http://www.firp.ula.ve/archivos/cuadernos/08_MS_Paruta_E.pdf).

28. Backlund S, Eriksson F, Rantala M, Rantala P, Vartho K. Composiciones farmacéuticas derivadas de geles basados en microemulsiones, método para su preparación y nuevos geles basados en microemulsiones. España, 2001 p.p. 1-3.
29. Gibson M. Pharmaceutical preformulación and formulation a practical guide from candidate drug selection to commercial dosage for. U.S.A.: CRC Press; 2001.
30. Levin M. Pharmaceutical Process Scale-Up New York: Marcel Dekker; 2001.
31. Cossío H. J. Estimación de parámetros de escalamiento del proceso de lavado de suelo contaminado por plaguicida 2,4-D con la ayuda de surfactante SDS, mediante un impulsor de tipo axial en un vaso de agitación. (Tesis). México, Puebla. Universidad de las Americas Puebla. 2009.
32. ICH: Q1A (R2) Guidance for industry: Stability testing of drug substances and drug products.
33. Sweetman C. Martindale: The complete drug reference. 36a ed. Pharmaceutical Press. Gran Bretaña; 2009.
34. Clarke E. Isolation and identification of drugs. Editorial. ThePharmaceuticalPress. Gran Bretaña; 1974. Pp. 1162-1163
35. Plascencia A., Proy H., Eljure N., Atoche C., Calderon C. Escabiosis: Una Revisión. Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica. Órgano oficial de la Sociedad Mexicana de Cirugía Dermatológica y Oncológica, AC. Julio-Septiembre 2013; Volumen 11 (3): 217-223.
36. El manual Merck de diagnóstico y terapéutica. 8a ed. Editorial Ediciones Doyma. España; 1991

37. [http://www.auladelafarmacia.com/resources/files/2011/8/22/1313999897544\\_revAulFarm\\_migr\\_AULA\\_delafarmacia\\_N36\\_-\\_Medicamentos\\_y\\_Servicios\\_Profesionales\\_2.pdf](http://www.auladelafarmacia.com/resources/files/2011/8/22/1313999897544_revAulFarm_migr_AULA_delafarmacia_N36_-_Medicamentos_y_Servicios_Profesionales_2.pdf)
38. Ankur Jain, Surya P Gautam, YashwantGupta, HemantKhambete, SanjayJain. Development and characterization of ketoconazole emulgel for topical drug delivery Pelagia Research LibraryDerPharmaciaSinica, 2010, 1 (3): 221-231
39. A.S.Panwar, N.Upadhyay, M. Bairagi, S. Guijar, G.N. Darwhekar, D.K. Jain. Emulgel: a Review. AJPLS.2011. Volumen 1 (3) pp 333-343
40. 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.
41. Ugalde Hernández M, Navarrete Castro A, Trejo Miranda JL, et al. Procedimiento Normalizado de Operación (PNO-0117-09-04) para realizar la prueba de consistencia y diámetro de dispersión en semisólidos. UNAM. FES Zaragoza. 2009.
42. ICH Q2A. Guideline for industry: Text on Validation of analytical Procedures. 1995: 2-3.
43. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biológicos. Métodos analítico: Guía de validación, 2002; 8-38.
44. Diario Oficial de la Federación. NOM-072-SSA1-1993, Etiquetado de medicamentos.
45. Diario Oficial de la Federación. NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de medicamentos.
46. Semarnat, Instituto Nacional de Ecología, Delegación Coyoacán, México D.F. Última Actualización: 27/08/2007, disponible en:  
<http://www2.inecc.gob.mx/publicaciones/libros/127/principios.html>