



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

61
m^o

" DESARROLLO DE UNA FORMULACION
EN CREMA DE BENZOATO DE BENCILO
PARA EL TRATAMIENTO DE LA ECGIASIS "

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A N :
JOSE ROBERTO G^UANTILLAN NAJERA
OMAR REYES GAYOSSO

Asesor: Q. F. B. M^g. Angelica Pérez M.

México, D. F. Noviembre de 1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A LOS MIEMBROS DEL H. JURADO

| | |
|--------------------------|--|
| <i>PRESIDENTE</i> | <i>Q. F. B. Francisco Robles López</i> |
| <i>VOCAL</i> | <i>Q. F. B. M^a Angélica Pérez Mora</i> |
| <i>SECRETARIO</i> | <i>Q. F. B. Ramón Rodríguez Hernández</i> |
| <i>SUPLENTE</i> | <i>D. A. R. Juan José Díaz Esquivel</i> |
| <i>SUPLENTE</i> | <i>Q. F. B. Martha Ugalde Esquivel</i> |

A MIS PADRES

**AGRADECIENDO PROFUNDAMENTE EL EFUERZO, DEDICACION Y
COMPROMISO QUE JUNTOS REALIZARON, HACIENDO SUYA UNA DE
MIS MAS GRANDES ASPIRACIONES QUE HOY VEMOS CULMINADA.**

A MI ESPOSA Y MIS HIJOS

**SABIENDO QUE JAMAS EXISTIRA UNA FORMA DE AGRADECER ESTA
VIDA DE LUCHA, SACRIFICIO Y SUPERACION CONSTANTE, SOLO
ESPERO QUE COMPRENDAN QUE ESTE LOGRO TAMBIEN ES SUYO.**

INDICE

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCCION | 1 |
| I. GENERALIDADES | 4 |
| 1. La Escabiasis | 4 |
| 2. Benzoato de bencilo | 6 |
| 3. Emulsiones | 9 |
| 4. La Piel | 15 |
| 5. Preformulación | 16 |
| II. FUNDAMENTACION DEL TEMA | 18 |
| III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 22 |
| IV. OBJETIVOS..... | 23 |
| V. HIPOTESIS..... | 24 |
| VI. MATERIAL Y METODO..... | 25 |
| VII. RESULTADOS..... | 32 |

| | |
|---|-----------|
| VIII. DISCUSION DE RESULTADOS..... | 52 |
| IX. CONCLUSIONES..... | 56 |
| SUGERENCIAS..... | 57 |
| ANEXOS..... | 58 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 62 |

INTRODUCCIÓN

La gran cantidad de medicamentos que han aparecido en el mercado desde hace algunos años, así como los considerables avances científicos en las ciencias farmacéuticas, hacen que el diseño de nuevos medicamentos se vuelvan cada día más complejos y de una mayor responsabilidad, porque además de buscar nuevos avances científicos, se deben desarrollar sistemas y procedimientos que garanticen de una manera más completa, la seguridad en el uso de medicamentos.

La calidad y el desarrollo de medicamentos, desde el punto de vista farmacéutico se puede dividir en tres partes:

El concepto del diseño .

El desarrollo de la forma farmacéutica.

La adaptación a la producción.

Una vez que se tiene definido el concepto de la forma farmacéutica que se desea diseñar se entra directamente al desarrollo de la misma, la cuál comprende:

Selección de la forma de presentación del fármaco.

Selección de los excipientes.

Estudio de interacción fármaco-excipiente-empaque primario.

Comprobación de las propiedades biofarmacéuticas.

Optimización tecnológica farmacéutica del producto.

Estudios de estabilidad.

La preformulación comprende el estudio de todas las características del fármaco, que nos van a permitir desarrollar una formulación adecuada, que sea estable química y físicamente, que sea segura y sobre todo biodisponible.

Al iniciar la fase de preformulación se supone que el fármaco ya ha sido probado en su actividad terapéutica y que no presenta reacciones adversas o estas son mínimas. Este fármaco, cuando es nuevo, debe tener comprobada compatibilidad fisiológica y de alguna manera ventaja sobre los demás fármacos del mismo tipo, ya existentes en el mercado.

La formulación farmacéuticamente hablando puede ser definida, como la búsqueda de los medios por los cuales una forma farmacéutica puede ser desarrollada en una preparación farmacéutica la cuál sea segura, efectiva y cómoda para su aplicación.

La optimización puede ser definida como el proceso de encontrar las condiciones requeridas para lograr el mejor resultado en una situación determinada o el hacer algo tan perfecto, tan efectivo o funcional como sea posible.

Por otro lado, existen una gran variedad de enfermedades dentro del país, las cuales cuentan con una gran diversidad de medicamentos para su control, sin embargo su uso es de acuerdo a la efectividad del principio activo, sus reacciones adversas y su valor económico.

Dentro de estas enfermedades se encuentra la escabiasis (sarna) la cuál tiene una gran incidencia en las poblaciones marginadas y de escasos recursos, esta enfermedad es producida por un parásito que al infestar a un individuo, produce excoりaciones y enfermedades secundarias, producto del rascado por parte de la persona infectada. En vista de esto, existen varios principios activos utilizados para el tratamiento de esta enfermedad, de los principios activos utilizados anteriormente estaban el azufre y el tiabendazol, en tanto que lindano, la decametrina y el benzoato de bencilo se utilizan actualmente.

Sin embargo debido a las reacciones adversas que presentan los productos anteriores se desarrollo una formulación para la elaboración de una crema de benzoato de bencilo, el cuál de acuerdo a algunas investigaciones realizadas tiene una menor toxicidad que el lindano y la decametrina, con excipientes existentes en la planta piloto de la FES-Zaragoza, así como el desarrollo de un método analítico para la cuantificación del principio activo.

Encontrándose una formulación adecuada conforme a los controles de calidad establecidos para una crema, así como sus condiciones de proceso y referencias necesarias para los estudios de biodisponibilidad.

I. GENERALIDADES

1. La escabiasis.

Sarcoptes scabiei es un ectoparásito de la capa córnea de la piel, siendo la hembra mayor que el macho; mide de 300 a 350 micrones y 150 respectivamente.

Su forma es ovalada con el capítulo sobresaliendo por el extremo anterior, aplanada en sentido dorso ventral, pero con la superficie dorsal convexa y cubierta con numerosas cerdas y espinas quitinosas dirigidas hacia atrás.

El parásito realiza su ciclo evolutivo, desde un huevo hasta un adulto, en un plazo de una a tres semanas. Una vez fecundada, la hembra excava una galería en el espesor de la capa córnea de la epidermis, en la cuál deposita los huevos en un número de tres a cinco diarios. Después de ocho días de puestos, de los huevos emergen ninfas hexápodas que abandonan el túnel y salen a la superficie de la piel.

En la superficie, las ninfas maduran y crecen, pasando por la primera y segunda etapa de ninfas octópodas, hasta alcanzar el estadio adulto en periodo de doce a quince días; en el caso de los machos salamente pasan por la primera fase ninfal octópoda antes de transformarse en adultos, por lo que son de menor tamaño.

Este organismo parasita al hombre en el cual se desarrolla y provoca una infestación (sarna), esta se manifiesta por prurito intenso, que origina rascado e infecciones secundarias. Las zonas infestadas son: las membranas de la piel y costados de las manos, el ombligo, las palmas, frente de las rodillas, parte superior de los pies, región periareolar de las mamas de la mujer, genitales del varón etc., rara vez, se afecta toda la piel anterior del organismo, pero la infestación no suele extenderse a la espalda, cara, ni cuero cabelludo.(1,2,3)

Por su alta transmisibilidad se le ha considerado una enfermedad familiar, de asilos, cuarteles, escuelas y cárceles, llegando a afectar un 90% de la población de pequeños pueblos, así mismo se ha visto que la extensión de la sarna en el cuerpo depende de la situación inmunitaria, cuando ésta declina la enfermedad aumenta.(4)

Esta enfermedad a presentado alrededor de 186 000 casos anuales, durante el periodo comprendido entre 1989 a 1994 en la población mexicana, siendo los niños que habitan las zonas marginadas y de escasos recursos económicos, los más afectados.(5)

| AÑO | TOTAL DE CASOS | TASA POR 100 000 HAB. |
|------|----------------|-----------------------|
| 1989 | 182 065 | 220.09 |
| 1990 | 186 030 | 220.75 |
| 1991 | 184 320 | 220.63 |
| 1992 | 160 987 | 202.40 |
| 1993 | 182 300 | 218.32 |
| 1994 | 167 543 | ----- |

Cuadro 1. Incidencia de escabiasis en México durante el periodo de 1989 a 1994.

Diagnóstico y tratamiento.

Un paciente no tiene habitualmente en su cuerpo más de diez parásitos y sin embargo el número de lesiones dermatológicas es muy grande. Las complicaciones modifican el cuadro, el rascado produce, impetiginización y cuando esta es más intensa o abarca a casi todo el cuerpo, puede causar glomerulofrenitis principalmente en los niños.

El diagnóstico se realiza por observación, sin embargo, otros métodos consisten en poner un poco de tinta china en la piel dañada, la cuál penetra a través de los túneles formados por el parásito o por un raspado de piel en la zona afectada y observar las escamas al microscopio.(5,6)

Para el tratamiento de esta enfermedad se utilizan los siguientes productos farmacéuticos.

| NOMBRE COMERCIAL | FORMA FARMACÉUTICA | PRINCIPIO ACTIVO | LABORATORIO |
|------------------|--------------------|-------------------------------|-------------|
| ESCABIZAN | POMADA | LINDANO | CHINOIN |
| | EMULSIÓN | LINDANO | |
| DIFEXON | LOCIÓN | DECAMETRINA | ARMSTRONG |
| | SHAMPOO | DECAMETRINA | |
| TETMOSOL * | SOLUCIÓN | MONOSULFURO DE TETRAETILTURAM | ICI |
| EPROFIL * | POMADA | TIABENDAZOL | COLUMBIA |
| ANSAR | EMULSIÓN | BENZOATO DE BENCILO | BIOCLON |
| SCABENE | EMULSIÓN | LINDANO | STIEFEL |

**Cuadro 2. Medicamentos utilizados para el tratamiento de la escabiasis.
(*) Actualmente discontinuados.(7)**

2. Benzoato de bencilo.

2.1 Activo.

2.1.1 Nombre genérico: Benzoato de bencilo.

2.1.2 Nombres químicos:

- Ácido fenilmetil-éster-benzóico.
- Ácido bencil-éster-benzóico.
- Bencilbencencarboxilato.

2.3.2 Densidad 1.118 g/ml

2.3.3. Reactividad y/o vías degradativas.

Descompone con la luz, reacciona con álcalis y ácidos produciéndose su hidrólisis. En presencia de agua y con calentamiento excesivo también se lleva a cabo la hidrólisis.(8)

2.4. Propiedades biológicas.

2.4.1 Acción farmacológica.

El benzoato de bencilo es una sustancia inocua relativamente, que a altas concentraciones es tóxica para el *Sarcoptes scabiei*. Es empleado en el tratamiento de la sarna y también es útil en la pediculosis. En cuanto al mecanismo de acción, este se desconoce, sólo se sabe que su toxicidad mata a los ácaros adultos, larvas y huevecillos.

2.4.2 Toxicidad.

a) Aplicación local. El benzoato de bencilo es capaz de producir reacciones cutáneas eritematosas, y a veces erupciones escarlatiniformes, pero siempre de mucho menor intensidad que las reacciones secundarias provocadas por el azufre.

b) Reacciones sistémicas. La acción irritante local se manifiesta a sí mismo a nivel de tracto digestivo, y la ingestión del fármaco es capaz de provocar vómitos y diarrea, estos síntomas desaparecen espontáneamente.(9,10)

c) Dosis letal. (oral) en ratas 1.7 mg/Kg.(11)

2.4.3 Metabolismo y Farmacocinética.

Se absorbe por el tracto intestinal y las vías parenterales. La absorción por la piel es muy poca. Una vez en el organismo, el benzoato de bencilo se hidroliza a ácido benzóico y alcohol bencilico este último se oxida a ácido benzóico. El ácido benzóico es transformado en ácido hipúrrico, que a su vez se excreta en la orina.

2.4.4 Dosis y vías de administración.

La administración es tópica local, ya que en la dermis es donde se aloja el parásito. Los preparados son al 25% y se realiza el siguiente tratamiento: Se aplica al cuerpo que ha sido previamente limpiado, una vez seca la primera aplicación, se extiende una capa que se quita después de 24 horas, lavando la piel. (8)

3. Emulsiones.

Se define una emulsión como un sistema disperso de dos fases, siendo estas no miscibles o poco miscibles entre sí. Una de las fases (fase dispersa) se encuentra formando diminutos glóbulos generalmente distribuidos en la otra fase (fase continua) que se encuentra en mayor parte que la fase dispersa.

Al formar la emulsión, la superficie de contacto entre las fases aumenta mucho, así como la tensión interfacial entre ellas. Esta debe disminuirse para favorecer la emulsión y estabilizarla; con este fin se agregan agentes tensoactivos, que favorecen la formación de una interfase grande con un consumo de energía mínimo, contribuyendo a la estabilidad de la emulsión, al impedir la coalescencia y la floculación al formar una capa interfacial, al solubilizar la fase y/o al formar una bicapa eléctrica en la interfase manteniendo la repulsión micelar. La cantidad necesaria de emulsificante depende de varios factores como son el diámetro de las micelas, la tendencia del emulsificante a ser absorbido en la interfase; la compatibilidad estructural del emulsificante con las fases y el espesor necesario para formar la capa interfacial. (12,13,14)

3.1 Tipos de emulsión.

A partir de dos líquidos inmiscibles entre sí pueden obtenerse dos distintos tipos de emulsiones. En ellas puede ser **O** (la fase lipofílica) la fase dispersa y **W** (la fase acuosa) el medio dispersante o viceversa. Se trata entonces bien de una emulsión **O/W** o una emulsión **W/O**. (15-16)

3.2 Índice HLB

Para conseguir la estabilidad de la emulsión se debe considerar el balance hidrofílico-lipofílico de todos los excipientes emulsificantes presentes en la formulación, que se designa con el término HLB. Se ha desarrollado una clasificación arbitraria de acuerdo al valor del HLB que permite predecir el comportamiento de un agente surfactante y reducir, en cierto modo, la dificultad en selección de un emulsificante, un agente humectante u otro tipo de agente. (12,14)

Un resumen del rango requerido para diferentes emulsiones se muestra a continuación:

| RANGO DE HLB | APLICACIÓN |
|---------------------|-------------------------|
| 3.5 - 6.0 | EMULSIÓN OW |
| 7.0 - 9.0 | AGENTE LIMPIADOR |
| 8.0 - 18.0 | EMULSIÓN W/O |
| 13.0 - 15.0 | DETERGENTE |
| 15.0 - 18.0 | SOLUBILIZANTE |

Cuadro 4. Resumen de diferentes rangos de aplicación del HLB.

A los emulsificantes de carácter lipofílico se les ha asignado un valor bajo de HLB y un alto a los hidrofílicos de 8-18. El punto medio de la escala está alrededor de 10 y los valores asignados para el total de la escala son de 1 a 40. En este sistema cuando se utilizan combinados dos o más agentes, sus HLB son aditivos en su comportamiento.

La estabilidad de una emulsión es el resultado de una compleja interacción, la cuál incluye el tamaño del glóbulo, la viscosidad interfacial, la magnitud de la repulsión electrostática y el volumen interno, por esta razón, al incluir emulsificantes se disminuyen estos tipos de interacciones.(17,18)

3.3 Cremas.

Son formulaciones farmacéuticas para aplicarse en la piel, al cuero cabelludo o a ciertas superficies externas con el fin de conseguir cierto efecto local o sistémico.(19)

3.3.1 Definición.

Las cremas están definidas como líquido viscoso o emulsiones semisólidas, las cuáles pueden ser aceite en agua o agua en aceite. las cuales son utilizadas como emolientes o para la aplicación de medicamentos en la piel.

La IUPAC formula la siguiente definición: "en una emulsión las gotas de un líquido y/o cristales están dispersos en otro líquido el primero es la fase dispersa y el otro es la fase dispersante o continua. Generalmente se conforman de agua, aceite y un tensoactivo.(20,21,22)

3.3.2 Componentes para una formulación en crema.

a) Conservadores.

Son sustancias químicas que evitan el desarrollo de microorganismos en los medicamentos, alimentos y productos susceptibles de servir como medio de desarrollo de estos organismos.

Cada vez que se prepara una forma posológica farmacéutica líquida o semisólida hay que incluir un conservador. Los conservadores como el benzoato de sodio, los éteres metílico y propílico del ácido p-hidroxibenzoico y ácido ascórbico, se vienen utilizando desde hace muchos años.(23,24)

b) Antioxidantes.

Durante la evaluación de la preformulación de compuestos sensibles a la oxidación, muchas veces se agregan varios niveles de antioxidantes que se utilizan en muchos de los sistemas farmacéuticos como el bisulfito de sodio y el ácido ascórbico, los cuales actúan de acuerdo a su potencial de oxidoreducción, y otros como el BHT que actúa por vía de radicales libres.(24)

c) Tensoactivos

En ocasiones hay que considerar el uso de un agente suspensor para realizar algunas series de suspensiones preliminares con el fin de evaluar la estabilidad del sistema. El farmacéutico físico debe tener en cuenta la probabilidad de que estos aditivos reaccionan con el fármaco que se estudia.

Los compuestos hidrosolubles como carboximetilcelulosa sódica, ácido alginico, carragenina y otros hidrocoloides a menudo interaccionan con la droga en solución a pesar de que se les puede considerar como inertes.

Actualmente se utilizan los polisorbatos como el Tween y el Span para brindar la estabilidad deseada en las emulsiones, estos actúan disminuyendo la tensión interfacial entre los líquidos inmiscibles. (18,25)

Las proporciones a las cuales se utilizan los excipientes en las formulaciones para cremas del tipo de emulsión aceite en agua (o/w), se muestran a continuación.

| | |
|---------------------------|--------------------------|
| Principio activo | Dosis terapéutica |
| Emulsificante | Hasta un 10% |
| Bases Lipofílicas | Hasta un 5% |
| Bases hidrofílicas | Hasta un 5% |
| Conservadores | Hasta un 0.25% |
| Antioxidantes | Hasta un 0.20% |
| Agua | c.b.p. 100% |

Cuadro 5. Proporciones a las cuales se utilizan los excipientes para una formulación o/w.

3.3.3 Métodos de manufactura

a) **Método de disolución.** El emulsionante se disuelve en un líquido en el cual sea soluble, sobre esta mezcla se adiciona poco a poco el líquido que constituirá la fase interna al formarse la emulsión. Este método se conoce como método inglés. La preparación de una emulsión estable por este método sólo es posible con auxilio de un homogenizador.

b) **Método de suspensión.** El emulsificante se suspende en el líquido que constituirá la fase interna en la formación de la emulsión. A esta suspensión se le añade después una parte de la fase externa y se prepara una llamada emulsión básica. Esta debe poseer una viscosidad relativamente alta y su elaboración no debe proseguir generalmente hasta que ocurra un periodo de tiempo preestablecido. Finalmente la emulsión se diluye con el resto del líquido (fase externa). A este método se le conoce como método continental.

c) **Método por inversión de fases.** Para realizar una emulsión por este método, los excipientes de la fase dispersa son mezclados, posteriormente entre un 60-70% de la fase continua es incorporada lentamente a la fase dispersa posteriormente al adicionar el restante, la emulsión realiza la transición. Esto se puede observar debido a un incremento rápido de viscosidad. (16)

3.3.4 Problemas que puede presentar la fabricación de una crema.

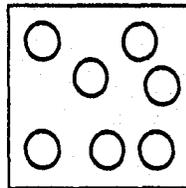
a) **Floculación.** Es un proceso en el cual existe un conglomeración de glóbulos de la fase dispersa que tienden a sedimentar en tanto que en la superficie la presencia de glóbulos es menor.

b) **Coalescencia.** Es un proceso distinto a la floculación, el que comúnmente precede a la coalescencia. Mientras que la floculación es la acumulación de partículas unidas, la coalescencia es la fusión de los aglomerados en una gran gota o gotas. La coalescencia normalmente se presenta normalmente cuando dos líquidos inmiscibles están en contacto, ya que hay una gran barrera energética que pueda prevenir la fusión de los glóbulos y mantener el volumen de las fases.

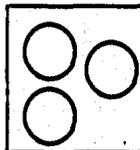
Cuando se agrega un agente emulsificante al sistema, la floculación todavía puede tener lugar, pero la coalescencia se reduce a un grado mínimo, dependiendo de la eficacia del emulsificante para formar una película interfacial estable. Por lo tanto, es posible preparar emulsiones que presenten el proceso de floculación, si que presenten coalescencia. La película interfacial que rodea las gotitas actúa como una barrera mecánica, impidiendo la coalescencia de las gotas por la presencia de una capa delgada de fase continua, entre la acumulación de partículas unidas.

c) Cremado. Es un fenómeno de estabilidad que consiste en la concentración de la fase dispersada en la superficie, la cual es reversible al agitar; esta cualidad hace la diferencia entre el cremado y la floculación. El cremado se debe a la diferencia de densidades entre la fase dispersa y el medio dispersante por lo que las esferillas o glóbulos de la emulsión tienden a flotar o sedimentarse. (26,27)

OW Emulsión

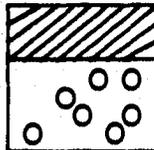


Aumento de esferas

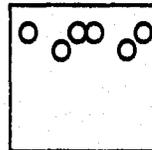


Inestabilidad de estado de la emulsión

Separación parcial

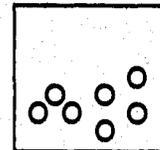


Formación natas

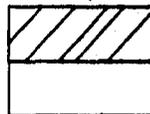


Inestabilidad por separación de la fase interna

Sedimentación



Separación completa



Representación esquemática de las inestabilidades posibles de una emulsión. (16)

3.3.5 Controles de calidad para las cremas.

- a) Apariencia.
- b) Color.
- c) Olor.
- d) Densidad.
- e) Viscosidad.
- f) Valoración del principio activo.
- g) pH.
- h) Índice penetrométrico.
- i) Límite microbiano.
- j) Textura.(28)

4. La Piel.

La piel es una cubierta que protege toda la superficie externa del cuerpo, desde el punto de vista histológico se pueden distinguir dos capas: la epidermis y la dermis.

4.1 La Epidermis. Es un epitelio poliestratificado formada por células llamadas queratinocitos procedentes de las capa más profunda, la germinativa.

Las capas de la epidermis son:

a) Estrato basal germinativo. Esta constituido por una hilera de células cilíndricas, dispuestas perpendicularmente a la dermis, con frecuentes mitosis y están en constante reproducción.

b) Estrato espinosos o de Malpigi. Esta formado por células poliédricas, dispuestas en mosaico, que tienen como característica especial llevar en su citoplasma unas fibrillas de pared a pared llamadas tonofibrillas que a nivel de membrana parecen condensarse y formar un "puente" de célula a célula desmosoma.

c) Estrato granuloso. A medida que las células se acercan a la superficie se aplanan y se disponen paralelamente a ella. Aparecen granulaciones de un material llamado queratohialina, del cual se piensa es precursor de la queratina.

d) Estrato córneo. Variable en su espesor desde 0.02 mm hasta 0.5 mm, está constituido por hileras de células muertas, aplanadas, sin núcleo y llenas de tonofibrillas. También de unas células llamadas melanocitos, los cuales tienen una sustancia llamada melanina que proporciona la coloración de la piel.

4.2 La Dermis. Está constituida por un almacén de tejido conjuntivo en el cual se asientan los vasos, nervios y anexos de la piel. Está formada por tres clases de fibras, una sustancia fundamental y células. Las fibras más abundantes son las colágenas formadas por una escleroproteína compleja. La sustancia fundamental está formada por mucopolisacáridos y sirve de unión de las fibras. Las células que se encuentran en la dermis son: fibroblastos, histiocitos y mastocitos.(6)

5. Preformulación.

En algunos casos la biodisponibilidad de un principio activo representa un parámetro de calidad de enormes proporciones. Es un hecho comprobado de que ciertas drogas, según su formulación, puede variar su disponibilidad. En consecuencia la eficiencia de estas fórmulas abarca desde la prevista hasta ninguna.

La preformulación comienza cuando un nuevo fármaco ha sido sintetizado y se ha comprobado su efecto terapéutico en animales para garantizar la evaluación en el hombre. Estos estudios se basan en las propiedades fisicoquímicas del nuevo componente, ya que pueden afectar en el desarrollo de la eficiencia de la forma farmacéutica.

La prioridad de los estudios de preformulación consiste en obtener los estudios de los propiedades fisicoquímicas del principio activo.

5.1 Análisis de estabilidad.

Los estudios de estabilidad en la preformulación son usualmente el primer ensayo cuantitativo acerca de la estabilidad química del principio activo. Estos estudios incluyen condiciones de almacenaje, interacción con los excipientes y caracterización del principio activo.

Esencialmente para determinar los estudios de estabilidad química, son utilizadas, matrices múltiples de ensayos específicos del fármaco intacto con sus posibles excipientes.(16)

**ESQUEMA GENERAL DE ACTIVIDADES DE
INVESTIGACION Y DESARROLLO
DE UN MEDICAMENTO NUEVO**

AREA FARMACEUTICA

PREFORMULACION SELECCION DE LA CANDIDATO
FORMA FARMACEUTICA

FASE 0

FORMULACION ESTABILIDAD

SELECCION MEDICAMENTO
DE EMPAQUES SELECCIONADO

FASE I

ESCALACION ESTABILIDAD

FASE II

EXTENSIONES EMPAQUES DOCUMENTACION

FASE III

TRANSFERENCIA DE TECNOLOGIA

FASE IV

MEJORAS Y AMPLIACIONES

II. FUNDAMENTACION DEL TEMA.

Debido a que la escabiasis es una enfermedad que presenta alrededor de 186 000 casos anuales entre la población mexicana y que los productos farmacéuticos para su erradicación son muy reducidos, además de que presentan varias reacciones secundarias por parte de los principios activos, se ve la necesidad de crear un producto que minimice estas reacciones y cumpla su efecto terapéutico.(5)

Los problemas que presentan los medicamentos utilizados para el tratamiento de la escabiasis son:

a) Los medicamentos elaborados con lindano tienen una elevada toxicidad e irritabilidad, sobre todo en niños y lactantes.

Treinta casos de anemia aplásica y cinco casos de otros desordenes sanguíneos, ej. aplasia de las células formes de la sangre trombocitopenia asociadas con el uso del lindano han sido reportadas, cuando se usa a una concentración al 1% (Kwell) por vía local cutánea.(29)

b) Los compuestos como el tetraetiltiuram causan dermatitis por su contenido de azufre, por lo que actualmente ya no se encuentra en el mercado.

c) Los preparados con tiabendazol causan mareos, anorexia, náuseas y vómito. En ocasiones se ha observado leucopenia, cristaluria y hematuria, trastornos que desaparecen al suspender el tratamiento. Sin embargo existen siete casos de eritema multiforme en niños se han atribuido a tratamientos con tiabendazol, en dos casos graves (Síndrome de Stevens-Johnson) ocurrió la muerte.(30)

La aplicación de los productos mencionados anteriormente, incluyendo al benzoato de bencilo se realiza una vez por semana, debido a que un uso más continuo incrementa el riesgo de provocar reacciones secundarias sistémicas, tales con jaqueca, vértigo, etc.

Por otra parte el benzoato de bencilo ha sido utilizado en el tratamiento de la escabiasis durante más de 50 años.(31)

En este sentido se plantea desarrollar una crema de benzoato de bencilo, la cuál permitirá una reducción en el tiempo de erradicación de la enfermedad, debido a un mayor contacto superficial con la piel al permanecer un tiempo mayor, tomando en cuenta que sus reacciones secundarias son menores con respecto a los demás fármacos utilizados que actualmente existen en el mercado.

La aplicación es de dos veces en intervalos de 12 horas, las cuales son suficientes para efectuar una completa cura. Su acción irritante es menor con respecto a los principios señalados anteriormente y las reacciones sistémicas que son vómito y diarrea, las cuales desaparecen al dejar de utilizarse el fármaco.

El benzoato de bencilo presenta las siguientes ventajas al aplicarse en forma de crema, entre las cuales se indican las siguientes:

- a) Fácil aplicación.
- b) Favorece la absorción, para que el fármaco penetre con mayor facilidad y combata al parásito y sus huevecillos.
- c) Tiene un aspecto más natural. (14)

Por otro lado la piel, revestimiento por excelencia, es una barrera fisiológica importante que se opone tanto a la penetración de los gases, líquidos o sólidos que forman parte del entorno, como a la pérdida de componentes del organismo. La piel es, sin embargo, mas o menos permeable a las sustancias químicas y puede, en determinadas ocasiones franquear el caso en determinadas ocasiones franquear el paso a compuestos medicamentosos o nocivos que provocan la aparición de efectos terapéuticos o tóxicos, locales o sistémicos.

Los ungüentos y las cremas se adhieren a la piel y permiten la difusión local, por lo que los fármacos no presentan un problema especial de penetración si la acción debe de ser en la superficie expuesta o en las capas superficiales del estrato córneo.

De acuerdo con lo anterior, la posible intervención en el grado de penetración de fármacos en la piel hacen posible el diseño de formas farmacéuticas para que los principios activos ejerzan su acción terapéutica; tal es el caso de las lociones y las cremas. (29,32,33)

Las emulsiones se pueden diferenciar sobre la base de que el agua o el aceite pueden actuar como fase dispersa cuando las gotas de agua se emulsifican en una matriz oleosa continua, la emulsión es agua en aceite, si es el aceite el que se dispersa en el agua, entonces la emulsión se denomina aceite en agua.

Las ventajas funcionales de una comparada con la otra son las diferencias que se captan después de aplicar sobre la piel un determinado el tipo de emulsión, por ejemplo, los fármacos penetran a velocidades principalmente determinadas por sus coeficientes de partición lipido-agua, mientras que los iones hidrosolubles se encuentran casi excluidos, por otra parte la hidratación de la superficie al utilizar un excipiente oclusivo, permite una idéntica afinidad por sustancias solubilizadas o en lípidos, por lo tanto al utilizar una emulsión O/W se incrementa la hidratación y la difusión de sustancias lipídicas. (34)

A continuación se presentan las diferencias funcionales entre una emulsión agua en aceite y aceite en agua.

| EMULSIÓN o/w | EMULSIÓN w/o |
|--|---|
| <p>Aumenta la permeabilidad hacia los compuestos solubles en agua.</p> <p>Aumenta los espacios interfaciales</p> | <p>Disminuye la permeabilidad hacia los compuestos solubles en agua.</p> <p>Disminuye los espacios interfaciales.</p> |

Cuadro 3. Diferencias funcionales entre una emulsión w/o y o/w.

Por otra parte las formas farmacéuticas loción y crema presentan ciertas ventajas y desventajas una con respecto a la otra. Las cuales se presentan a continuación.

| EMULSIÓN LOCIÓN | EMULSIÓN CREMA |
|--|---|
| <p style="text-align: center;">VENTAJAS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fácil aplicación. - Administración a cualquier tipo de personas - Buena absorción percutánea. | <p style="text-align: center;">VENTAJAS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fácil aplicación. - Administración a cualquier tipo de personas. - Buena absorción percutánea - Aplicación homogénea. - Fácilmente lavable por su mayor concentración de agua. |
| <p style="text-align: center;">DESVENTAJAS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dosis inexacta. - Aplicación no homogénea | <p style="text-align: center;">DESVENTAJAS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dosis inexacta. - Aplicación no homogénea. |

Cuadro 4. Ventajas y desventajas entre las formas farmacéuticas tipo crema y tipo loción.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En vista de que la escabiasis es una enfermedad que tiene una gran incidencia en la república mexicana y que los medicamentos utilizados para su control son muy reducidos y de presentar varias desventajas, reacciones secundarias no deseables, se optó por elaborar un producto en crema de benzoato de bencilo como principio activo, la cual además de no existir comercialmente en el mercado presenta las siguientes ventajas:

- a) Fácil aplicación.
- b) Se puede aplicar a cualquier tipo de piel.
- c) La elaboración de la crema con excipientes fácilmente lavables y con una proporción acuosa mayor, no mancha la ropa.
- d) El principio activo está en contacto por un tiempo mayor con el parásito con lo cual se prolonga el efecto terapéutico.
- e) Su aspecto en la piel no es aceitoso, por lo que proporciona un aspecto natural.
- f) Una mayor proporción acuosa y bases fácilmente lavables permiten que se retire rápidamente de la piel y no presente un aspecto grasoso.

IV. OBJETIVOS

A. OBJETIVO GENERAL.

- Desarrollar una crema de benzoato de bencilo, la cual tenga un buen efecto terapéutico y presente menores reacciones secundarias, utilizando excipientes fácilmente lavables, realizando estudios de preformulación, formulación y controles específicos de proceso para su manufactura.

B: OBJETIVOS PARTICULARES.

- Seleccionar los excipientes adecuados para el desarrollo de una crema de acuerdo con sus propiedades físicas y químicas, que sean fácilmente lavables.

- Realizar estudios de compatibilidad fármaco-excipiente y material de empaque primario, sometiendo mezclas a temperaturas de 4°, 25° y 40°C, así como luz blanca, siguiendo la interacción por cromatografía en capa fina.

- Establecer fórmulas tentativas con los excipientes seleccionados y elaborarlas de acuerdo a los métodos de fabricación que se conocen.

- Realizar los controles de calidad a las cremas elaboradas y seleccionar las más acordes con lo que se desea al productos.

- Implementar un método analítico para la cuantificación del benzoato de bencilo en la forma farmacéutica en crema, utilizando las técnicas analíticas de cromatografía en capa fina y espectroscopia.

- Someter las cremas de las fórmulas seleccionadas a estudios de estabilidad no isotérmica (Ciclajes) durante un mes, realizando los cambios cada tercer día y en base a sus controles de calidad seleccionar las más estables.

- Elaborar lotes de 3 kg. de crema de acuerdo a las fórmulas seleccionadas, determinando las condiciones de proceso de temperatura óptima y velocidad de mezclado.

V. HIPOTESIS

La crema de benzoato de bencilo al ser un nuevo producto farmacéutico presenta mayores ventajas sobre otros productos, ya que su irritabilidad es menor, además de que su aspecto a la piel no es grasoso, al tratarse de una emulsión aceite en agua y ser elaborada con bases fácilmente lavables, con lo que al tener una mayor proporción acuosa le da la facilidad de ser deslizable y lavable, además además de que el principio activo se encuentra en contacto con el parásito y sus huevecillos por un tiempo mayor con lo que la erradicación de la enfermedad es completa.

VI MATERIAL.

a) Equipo.

Espectrofotómetro UV-Visible Spectronic Lamda 2, Perkin Elmer.

Potenciómetro Orión Research. Mod. 701A/Digital

Lámpara Ultravioleta.

Viscosímetro Brookfield LV.

Balanza Analítica Mettler PC 2000.

Lámpara de luz blanca Mod. 5000 IB 18v

Estufas de estabilidad CIMSA de 4°, 25° y 40°C.

**Mezclador planetario Erweka-Apparatebau Type DE.
(Capacidad 5 lt.)**

b) Material.

Frascos de color ámbar, de boca ancha y tapa de baquelita con capacidad de 25 y 1000 ml.

Vasos de precipitado de 100 y 250 ml. marca pyrex.

Pipetas volumétricas de 1, 2, 3, 4, 5 y 10 ml. marca pyrex.

Matraces aforados de 10, 100, 250 y 500 ml.

Embudos de separación de 60 ml. marca pyrex.

Tubos capilares.

Cámara de elusión para placas preparativas marca pyrex.

Placas preparativas de 20 x 20 cm.

Portaobjetos

Vidrios de reloj marca pyrex.

Termómetros de -10 a 150°C.

Espátulas de acero inoxidable.

Soportes universales reforzados.

Anillos metálicos del número 4.

Parrillas de calentamiento y agitación, marca Corning.

Mecheros Fisher.

Telas de asbesto.

Tripie de acero.

Papel filtro Watman 40 poro fino.

Papel Glassine.

Papel Aluminio, marca Reynolds.

Guantes de Latex.

Cofias Desechables.

Cubrebocas desechables.

Vasos de acero inoxidable de 500 y 1000 ml.

Propelas marinas de acero inoxidable.

Propelas de globo de acero inoxidable.

d) Materias primas.

| | GRADO | PROVEEDOR |
|------------------------------|--------------|----------------|
| Benzoato de bencilo. | Farmacéutico | Farmacia Paris |
| Acido estearílico. | Farmacéutico | Donación |
| Acido oléico. | Farmacéutico | Donación |
| Alcohol cetílico. | Farmacéutico | Donación |
| Carbowax 4000 | Farmacéutico | Donación |
| Corbopol 394. | Farmacéutico | Donación |
| Tween 60 | Farmacéutico | Donación |
| Span 80 | Farmacéutico | Donación |
| Brij 45 | Farmacéutico | Donación |
| Acido cítrico | Farmacéutico | Donación |
| Acido benzóico. | Farmacéutico | Donación |
| Nipagin (Metil parabeno) | Farmacéutico | Donación |
| Nipazol (Propil parabeno). | Farmacéutico | Donación |
| Benzoato de sodio | Farmacéutico | Donación |
| Esencia de almendras. | Farmacéutico | Donación |
| Esencia de jazmín | Farmacéutico | Donación |

METODOLOGIA

1. Se realizó una investigación bibliográfica acerca de las propiedades físicas y químicas del benzoato de bencilo, los excipientes para una formulación en crema, de acuerdo a las técnicas de investigación documental.

2. Se seleccionaron las materias primas y se clasificaron de acuerdo a la función que tienen en una formulación en crema y sus porcentajes a los cuales se utilizan.

En la siguiente tabla se muestran los excipientes seleccionados.

| | |
|---------------------------|---|
| BASES LIPOFILICAS | <ul style="list-style-type: none">- Acido Estearilico.- Acido Oléico.- Alcohól Cetílico. |
| BASES HIDROFILICAS | <ul style="list-style-type: none">- Carbowax 4000.- Carbopol 394.- Polawax. |
| EMULSIFICANTES | <ul style="list-style-type: none">- Twenn 60.- Span 80.- Brij 45. |
| ANTIOXIDANTES | <ul style="list-style-type: none">- Acido Cítrico.- Acido Benzóico. |
| CONSERVADORES | <ul style="list-style-type: none">- Nipagin (Metilparabeno).- Nipazol (Propilparabeno).- Benzoato de Sodio. |
| AROMATIZANTE | <ul style="list-style-type: none">- Esencia de Jasmin.- Esencia de Almendras. |

Tabla I. Excipientes seleccionados para la elaboración de una crema de benzoato de bencilo.

3. Se realizó el acondicionamiento para iniciar los estudios de preformulación, en frascos de vidrio color ámbar, debido a que el principio activo se descompone con la luz, colocándose el fármaco con cada uno de los excipientes en la proporción máxima que se utiliza un excipiente según su función y el benzoato de bencilo en la proporción terapéutica.

Se sometió el principio activo a interacción fisicoquímica con cada uno de los excipientes, en las siguientes proporciones, condiciones de temperatura de 4°, 25° y 40° C, así como luz blanca, cada muestra fue por duplicado. Las cantidades fueron las siguientes:

| | | |
|--------------------------------------|---------------------------|------------------|
| Benzoato de bencilo (1 g) | Bases lipofílicas | (0.200 g) |
| | Bases hidrofílicas | (0.200 g) |
| | Emulsificantes | (0.400 g) |
| | Antioxidantes | (0.008 g) |
| | Conservadores | (0.010 g) |
| | Esencias | (0.280 g) |

Tabla II. Cantidades de los excipientes y principio activo, para determinar la interacción físico química.

4. Se tomaron muestras durante tres meses y se siguió la interacción fisicoquímica por cromatografía en capa fina, para cada una de las mezclas preparadas, por duplicado, cada tercer día.

5. Se realizaron mezclas de solventes para determinar el sistema de elusión del benzoato de bencilo, seleccionando la más adecuada, tomando como parámetro un R_f cercano a 0.5.

6. Se seleccionaron los excipientes que no presentaron interacción con el principio activo, para realizar las formulaciones tentativas para el desarrollo de una crema: esto fué de acuerdo a estudios anteriores acerca de los excipiente más utilizados, de acuerdo a sus ventajas, para el desarrollo de cremas.

7. Se realizaron las cremas de acuerdo a las fórmulas tentativas, a nivel laboratorio.

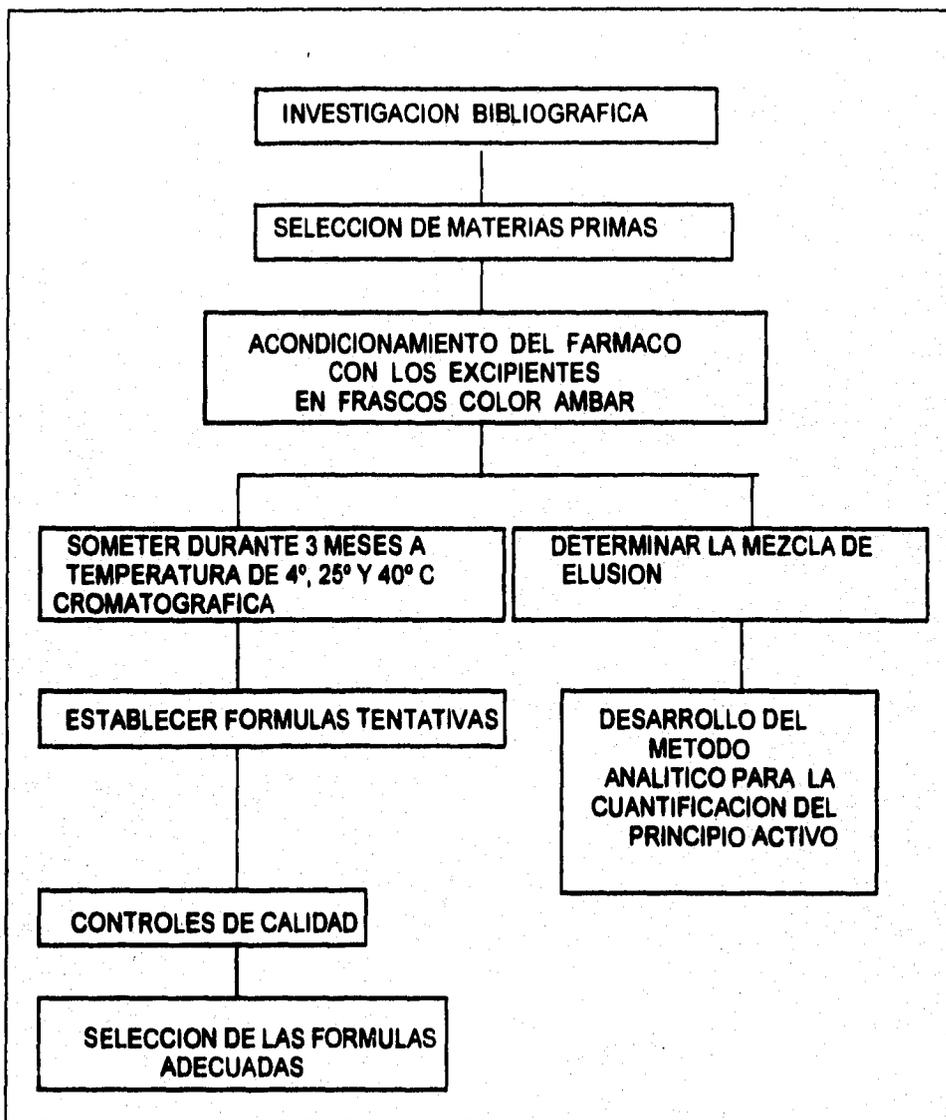
8. Se realizaron los controles de calidad a las cremas elaboradas de: apariencia, densidad, viscosidad, índice penetrométrico, pH, cuantificación del principio activo y tipo de emulsión.

9. Se desarrollo un método para la cuantificación del benzoato de bencilo, en la forma de crema.

10. Se seleccionaron las fórmulas de mejor aspecto y de controles de calidad más óptimos, para someterlas a estudios de estabilidad no isotérmica (ciclajes), durante un mes, realizando el cambio de muestras cada tercer día.

11. Se realizaron las pruebas de control de calidad, para elegir las más estables y que cumplieron con los siguientes parámetros:

En el siguiente diagrama de flujo se muestra la metodología empleada para el desarrollo del presente trabajo.



VII RESULTADOS

| Elección de la mezcla de elusión para efectuar la cromatografía en capa fina para el benzoato de bencilo. | | | | | |
|--|----------------------|---------------------|---------|---------|------------|
| | AcOEt ⁽¹⁾ | EtOH ⁽²⁾ | Hexano | Tolueno | Rf |
| Mezcla 1 | 1 parte | ----- | ----- | ----- | 0.870 |
| Mezcla 2 | ----- | 1 parte | ----- | ----- | 0.0 - 0.88 |
| Mezcla 3 | 3 parte | ----- | 1 parte | ----- | 0.800 |
| Mezcla 4 | 2 parte | ----- | 1 parte | ----- | 0.820 |
| Mezcla 5 | 1 parte | ----- | 1 parte | ----- | 0.840 |
| Mezcla 6 | 1 parte | ----- | 5 parte | ----- | 0.575 |
| Mezcla 7 | 1 parte | ----- | ----- | 4 parte | 0.690 |
| Mezcla 8 | 1 parte | ----- | 2 parte | 2 parte | 0.680 |

Tabla 1. Proporción de solventes y Rf respectivo del benzoato de bencilo en diferentes mezclas de elusión.

(1) Acetato de etilo.

(2) Alcohól etílico.

ESTUDIOS DE COMPATIBILIDAD

| BENZOATO DE BENCILO + EXCIPIENTES | CONDICIONES | | | |
|---|--------------|-----|-----|------------|
| | TEMPERATURAS | | | LUZ BLANCA |
| | 4° | 25° | 40° | |
| - Acido Estearílico | -- | -- | -- | -- |
| - Acido Oléico | -- | -- | -- | -- |
| - Alcohol Cetílico | -- | -- | -- | -- |
| - Carbowax 4000 | -- | -- | -- | -- |
| - Carbopol 394 | -- | -- | -- | -- |
| - Polawax | -- | -- | -- | -- |
| - Tween 60 | -- | -- | -- | -- |
| - Span 80 | -- | -- | -- | -- |
| - Brij 45 | -- | -- | -- | -- |
| - Acido Benzóico | -- | -- | -- | -- |
| - Nipagin | -- | -- | -- | -- |
| - Nipazol | -- | -- | -- | -- |
| - Benzoato de Sodio | -- | -- | -- | -- |
| - Esencia de Almendras | -- | -- | -- | -- |
| - Esencia de Jazmín | -- | -- | -- | -- |

(+) Si hay reacción

(--) No hay reacción

Tabla I I. Interacción fisicoquímica del benzoato de bencilo con los excipientes seleccionados para la elaboración de una crema

**DESARROLLO DEL METODO ANALITICO PARA LA CUANTIFICACION
DEL PRINCIPIO ACTIVO**

A. Pruebas de solubilidad.

| Excipientes | CHCl ₃ | | HO ₂ | |
|---------------------|-------------------|-----------|-----------------|-----------|
| | Soluble | Insoluble | Soluble | Insoluble |
| Tween | - | + | + | - |
| Span | + | - | + | - |
| Polawax | + | - | - | + |
| Benzoato de Bencilo | + | - | - | + |
| Alcohol Cetilico | + | - | - | + |
| Alcohol Bencllico | + | - | - | + |
| Acido Benzóico | + | - | + | - |

Tabla III. Solubilidad de los excipientes seleccionados en cloroformo y hexano.

Los excipientes fueron seleccionados de acuerdo a estudios previos en algunas formulaciones.

B. Rf de los excipientes.

| | Rf CHCl ₃ | Rf Hexano |
|-----------------------------|----------------------|--------------|
| Tween | 0.790 | ----- |
| Span | ----- | ----- |
| Polawax | 0.410 | ----- |
| Benzoato de bencilo | 0.860 | 0.240 |
| Alcohol cetílico | 0.300 | ----- |
| Alcohol bencílico | 0.340 | ----- |
| Acido benzóico | ----- | ----- |
| Esencia de almendras | 0.2 - 0.8 | ----- |
| Esencia de jazmín | 0.4 - 0.8 | ----- |

Tabla I V. Rf de los excipientes en sistemas de elusión, cloruro de metileno y hexano.

C. Sistema de extracción del benzoato de bencilo.

Se pesó un grano de crema de benzoato de bencilo y se realizaron cinco extracciones con cloroformo, de cinco mililitros cada una. Al extracto se le adicionaron 10 ml de etanol al 70% y una pizca de sal, dejándose reposar durante 15 minutos, formándose en la fase clorofórmica dos subfases una clara y otra opaca. Realizándose cromatografía en capa fina para determinar las sustancias que en dichos extractos estaban presentes.

| Fase clara. | | |
|----------------------------|-------------|--------------|
| Solvente | Rf 1 | Rf 2 |
| CHCl₃ | 0.88 | 0.24 |
| Hexano | 0.15 | ----- |
| Hex-AcOEt 5 : 1 | 0.52 | 0.24 |

| Fase opaca. | | |
|----------------------------|-------------|--------------|
| Solvente | Rf 1 | Rf 2 |
| CHCl | 0.89 | 0.21 |
| Hexano | 0.14 | ----- |
| Hex-AcOEt 5 : 1 | 0.54 | 0.28 |

Tabla V. Rf de los productos obtenidos de la extracción clorofórmica de la crema de benzoato de bencilo.

Posteriormente se pesó de nuevo 1 g de crema de benzoato de bencilo y se realizaron cinco extracciones de 5 ml cada una con cloroformo, se recogieron las fases opaca y clara del extracto clorofórmico en un mismo recipiente, dejándose reposar durante un día. Posteriormente se adicionaron 10 ml de etanol al 70%, y se saturó el extracto con cloruro de sodio, eluyéndose las fases obtenidas en los siguientes solventes.

| Extracto clorofórmico. | | |
|------------------------|-------|-------|
| Solvente | Rf 1 | Rf 2 |
| Hexano | 0.14 | ----- |
| CHCl ₃ | 0.82 | 0.21 |
| Extracto etanólico. | | |
| Solvente | Rf 1 | Rf 2 |
| Hexano | ----- | ----- |
| CHCl ₃ | ----- | ----- |

Tabla VI. RF de los productos obtenidos de la extracción clorofórmica de la crema de benzoato de bencilo.

D. Comparación con un placebo.

Se preparó una muestra de crema sin principio activo, para establecer la especificidad del método, realizando un procedimiento de extracción similar al utilizado para la extracción del benzoato de bencilo en la crema.

Parte etanólica. No hubo corrimiento de la muestra.

Parte clorofórmica. $R_f = 0,26$

El sistema utilizado fué cloruro de metileno.

F. Preparación de la curva estándar.

Pesar aproximadamente 1 g de benzoato de bencilo y aforar a 100 ml con etanol al 96 %. Tomar una alícuota de 1 ml, aforando nuevamente a 100 ml con etanol al 96 %. Se toman las cantidades siguientes para la curva.

| Concentración | Alícuota | Aforo con alcohol | Absorbancia |
|---------------|----------|-------------------|-------------|
| 2 ug/ml | 2 ml | 100 ml | 0.280 |
| 4 ug/ml | 2 ml | 50 ml | 0.472 |
| 6 ug/ml | 3 ml | 50 ml | 0.677 |
| 8 ug/ml | 2 ml | 25 ml | 0.814 |
| 10 ug/ml | 1 ml | 10 ml | 1.008 |

Tabla.VII. Cantidades utilizadas para el desarrollo de la curva estándar para el benzoato de bencilo.
(ver anexo 1)

G. Método analítico propuesto.

Pesar aproximadamente un gramo de crema de benzoato de bencilo e introducir la muestra en un embudo de separación y realizar cinco extracciones con cloroformo de cinco mililitros cada una. Se juntan los cinco extractos en un vaso de precipitado y se deja reposar durante un día. Posteriormente se coloca un extracto en un embudo de separación y se adicionan 10 ml de etanol al 70 %, saturar con cloruro de sodio y proceder a la separación.

Del extracto cloroformico tomar una alícuota de 50 microlitros y colocarla en una placa preparativa de sílica gel HF-254 activada previamente y eluir con hexano.

Raspar la muestra y depositarla en un matraz aforado de 100 ml, llevar al aforo con etanol al 96 %, tomar una alícuota de 10 ml y centrifugar durante 5 minutos a 2000 rev/min. Por último colocar el sobrenadante en las celdas del espectrofotómetro y leer la absorbancia a 230 nm. Interpolar el resultado en la curva de calibración. Realizar un blanco siguiendo la metodología anterior.

H. Método de fabricación.

El método utilizado fué por inversión de fases que consiste en los siguiente:

1.- Los excipientes de la fase oleosa se calientan hasta fundirse, una vez completada la fusión, se disminuye la temperatura a 65°C, en este momento se adiciona el benzoato de bencilo y se mantiene la temperatura.

2.- Los excipientes de la fase acuosa se disuelven en agua a ebullición y una vez mezclados se baja la temperatura a 60°C.

3.- El mezclador planetario se calienta a una temperatura de 60°C, con una velocidad de 65 rpm.

4.- La fase oleosa se introduce en el mezclador planetario y posteriormente se incorpora la fase acuosa, manteniendo la agitación y la temperatura.

5.- Una vez incorporadas ambas fases, se detiene el calentamiento y se deje enfriar la mezcla, cuando se alcance la temperatura de 37°C, se adiciona la esencia, se sigue mezclando hasta alcanzar la temperatura de 20°C.

Ver Anexo 2. Orden de fabricación.

I. Parametros de control de calidad para la crema de benzoato de bencilo.

Apariencia. Buena, deslizable, homogénea.

Color. Blanco brillante.

Densidad. Entre 0.97 y 0.99 g/ml.

pH. De 6 a 7.

Viscosidad. de 120,000 a 140,000 cps.

Valoración del principio activo. 95% al 105%.

Indice Penetrométrico. De 0.20 a 0.25

J. Fórmulas desarrolladas.

FORMULA 1.

| FASE ACUOSA | | FASE OLEOSA | |
|---------------|---------|---------------------|-------|
| ACIDO CITRICO | 0.10 % | BENZOATO DE BENCILO | 25.0% |
| TWEEN 60 | 2.50 % | ALCOHOL CETILICO | 5.0 % |
| NIPAGIN | 0.10 % | SPAN 80 | 2.5 % |
| AGUA | 64.80 % | | |

CONTROLES DE CALIDAD

APARIENCIA. Buena, no presenta cremado, homogénea, aplicación uniforme, fácilmente lavable y un poco fluida.

COLOR. Blanco opaco.

OLOR. Desagradable.

DENSIDAD. 1.016 g/ml.

pH. 6

VISCOSIDAD. 36,000 CPS.

VALORACIÓN. 161.05 %

INDICE PENETROMÉTRICO. 0.7602

FORMULA 2.

| FASE ACUOSA | | FASE OLEOSA | |
|---------------|---------|---------------------|--------|
| ACIDO CITRICO | 0.10 % | BENZOATO DE BENCILO | 25.0 % |
| TWEEN 60 | 2.50 % | ALCOHOL CETILICO | 2.5 % |
| NIPAGIN | 0.10 % | SPAN 80 | 2.5 % |
| AGUA | 62.30 % | CARBOWAX | 2.5 % |
| | | ACIDO ESTEARILICO | 2.5 % |

CONTROLES DE CALIDAD

APARIENCIA. Presentó cremado, demasiado fluida y existió separación de fases al día siguiente de su fabricación.

COLOR. Blanco opaco.

OLOR. Desagradable.

DENSIDAD. No se realizó debido a la separación de fases.

pH. No se realizó.

VISCOSIDAD. No se realizó.

VALORACIÓN. No se realizó.

INDICE PENETROMÉTRICO. No se realizó.

FORMULA 3.

| FASE ACUOSA | | FASE OLEOSA | |
|---------------|---------|---------------------|--------|
| ACIDO CITRICO | 0.10 % | BENZOATO DE BENCILO | 25.0 % |
| TWEEN 60 | 2.50 % | ALCOHOL CETILICO | 8.0 % |
| NIPAGIN | 0.10 % | SPAN 80 | 2.5 % |
| AGUA | 61.80 % | | |

CONTROLES DE CALIDAD

APARIENCIA. Buena, no presenta cremado, homogénea, aplicación uniforme, fácilmente lavable y un poco fluida.

COLOR. Blanco opaco.

OLOR. Desagradable.

DENSIDAD. 0.980 g/ml.

pH. 6

VISCOSIDAD. 15,200 CPS.

VALORACIÓN. 163.81 %

INDICE PENETROMÉTRICO. 0.765

FORMULA 4.

| FASE ACUOSA | | FASE OLEOSA | |
|--------------------------|---------|---------------------|--------|
| ACIDO CITRICO | 0.10 % | BENZOATO DE BENCILO | 25.0 % |
| TWEEN 60 | 2.50 % | ALCOHOL CETILICO | 8.0 % |
| NIPAGIN | 0.10 % | SPAN 80 | 2.5 % |
| AGUA | 60.90 % | | |
| ESENCIA DE JAZMIN 0.90 % | | | |

CONTROLES DE CALIDAD

APARIENCIA. Buena, no presenta cremado, homogénea, aplicación uniforme, fácilmente lavable.

COLOR. Blanco opaco.

OLOR. Debilmente a jazmin.

DENSIDAD. 0.981 g/ml.

pH. 7

VISCOSIDAD. 67,600 CPS.

VALORACIÓN. 132.34 %

INDICE PENETROMÉTRICO. 0.769

FORMULA 5.

| FASE ACUOSA | | FASE OLEOSA | |
|-----------------------------|---------|---------------------|--------|
| ACIDO CITRICO | 0.10 % | BENZOATO DE BENCILO | 25.0 % |
| TWEEN 60 | 2.50 % | ALCOHOL CETILICO | 8.0 % |
| NIPAGIN | 0.10 % | SPAN 80 | 2.5 % |
| AGUA | 60.90 % | | |
| ESENCIA DE ALMENDRAS 0.90 % | | | |

CONTROLES DE CALIDAD

APARIENCIA. Buena, no presenta cremado, homogénea, aplicación uniforme, fácilmente lavable y un poco fluida.

COLOR. Blanco brillante.

OLOR. Agradable, ligero olor a almendras.

DENSIDAD. 0.9852 g/ml.

pH. 7

VISCOSIDAD. 41,730 CPS.

VALORACIÓN. 130.14 %

INDICE PENETROMÉTRICO. 0.724

FORMULA 6.

| FASE ACUOSA | | FASE OLEOSA | |
|----------------------------|---------|---------------------|--------|
| ACIDO CITRICO | 0.10 % | BENZOATO DE BENCILO | 25.0 % |
| TWEEN 60 | 2.50 % | ALCOHOL CETILICO | 10.0 % |
| NIPAGIN | 0.10 % | SPAN 80 | 2.5 % |
| AGUA | 69.52 % | | |
| ESENCIA DE ALMENDRAS 0.28% | | | |

CONTROLES DE CALIDAD

APARIENCIA. Buena, no presenta cremado, homogénea, aplicación uniforme, fácilmente lavable y un poco fluida.

COLOR. Blanco brillante.

OLOR. Agradable , marcado olor a almendras.

DENSIDAD. 0.9948 g/ml.

pH. 6

VISCOSIDAD. 100,000 CPS.

VALORACIÓN. 109.03 %

INDICE PENETROMÉTRICO. 0.409

FORMULA 7.

| FASE ACUOSA | | FASE OLEOSA | |
|-----------------------------|---------|---------------------|--------|
| ACIDO CITRICO | 0.10 % | BENZOATO DE BENCILO | 25.0 % |
| TWEEN 60 | 2.50 % | ALCOHOL CETILICO | 7.4 % |
| NIPAGIN | 0.10 % | SPAN 80 | 2.5 % |
| AGUA | 54.52 % | | |
| POLAWAX | 7.40 % | | |
| ESENCIA DE ALMENDRAS 0.28 % | | | |

CONTROLES DE CALIDAD

APARIENCIA. Buena, no presenta cremado, homogénea, aplicación uniforme, fácilmente lavable y un poco fluida.

COLOR. Blanco brillante.

OLOR. Agradable, marcado olor a almendras.

DENSIDAD. 0.9896 g/ml.

pH. 7

VISCOSIDAD. 140,000 CPS.

VALORACIÓN. 102.21 %

INDICE PENETROMÉTRICO. 0.2322

FORMULA 8.

| FASE ACUOSA | | FASE OLEOSA | |
|-----------------------------|---------|---------------------|--------|
| ACIDO CITRICO | 0.10 % | BENZOATO DE BENCILO | 25.0 % |
| TWEEN 60 | 2.50 % | ALCOHOL CETILICO | 8.0 % |
| NIPAGIN | 0.10 % | SPAN 80 | 2.5 % |
| AGUA | 54.72 % | | |
| POLAWAX | 6.80 % | | |
| ESENCIA DE ALMENDRAS 0.28 % | | | |

CONTROLES DE CALIDAD

APARIENCIA. Buena, no presenta cremado, homogénea, aplicación uniforme, fácilmente lavable y consistencia más sólida.

COLOR. Blanco brillante.

OLOR. Agradable, olor a almendras.

DENSIDAD. 0.9941 g/ml.

pH. 7

VISCOSIDAD. 128,000 CPS.

VALORACIÓN. 101.42 %

INDICE PENETROMÉTRICO. 0.2121

FORMULAS TENTATIVAS

| EXCIPIENTES | Porcentajes (p/p) | | | | | | | |
|-----------------------------------|-------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| Benzoato de Bencilo | 25.0 | 25.0 | 25.0 | 25.0 | 25.0 | 25.0 | 25.0 | 25.0 |
| Alcohol Cetilico | 5.0 | 2.5 | 8.0 | 8.0 | 8.0 | 10.0 | 7.4 | 8.0 |
| Span 80 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 |
| Polawax | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 7.4 | 6.8 |
| Tween 60 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 |
| Nipagin | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| Acido Cítrico | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| Carbowax | --- | 2.5 | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Esencia de Jazmín | --- | --- | --- | 0.9 | --- | --- | --- | --- |
| Esencia de Almendras | --- | --- | --- | --- | 0.9 | 0.28 | 0.28 | 0.28 |
| Agua Destilada c.b.p. 100% | | | | | | | | |

Tabla IX. Porcentajes P/P de los excipientes seleccionados para la elaboración de fórmulas tentativas de una crema de benzoato de bencilo.

FORMULA PROPUESTA

FORMULA 8-A.

| FASE ACUOSA | | FASE OLEOSA | |
|-----------------------------|---------|---------------------|--------|
| ACIDO CITRICO | 0.10 % | BENZOATO DE BENCILO | 25.0 % |
| TWEEN 60 | 2.50 % | ALCOHOL CETILICO | 8.0 % |
| NIPAGIN | 0.10 % | SPAN 80 | 2.5 % |
| AGUA | 54.72 % | | |
| POLAWAX | 6.60 % | | |
| ESENCIA DE ALMENDRAS 0.28 % | | | |

CONTROLES DE CALIDAD

APARIENCIA. Buena, no presenta cremado, homogénea, aplicación uniforme, fácilmente lavable y consistencia sólida.

COLOR. Blanco brillante.

OLOR. Agradable, marcado olor a almendras.

DENSIDAD. 0.9766 g/ml.

pH. 7

VISCOSIDAD. 128,000 CPS.

VALORACIÓN. 101.2 %

INDICE PENETROMÉTRICO. 0.202

VIII. DISCUSION DE RESULTADOS

Como se puede observar en los resultados, se encontraron varios excipientes para la elaboración de una crema de benzoato de bencilo, existentes en la planta piloto de la FEZ-Zaragoza.

Por otra parte se procedió a establecer las cantidades utilizadas de excipientes para llevar a cabo los estudios de interacción fisicoquímica, utilizando la cantidad máxima permisible de un excipiente dentro de una formulación en crema.

En los estudios de interacción fisicoquímica ninguno de los excipientes seleccionados presento interacción con el benzoato de bencilo, con lo que es factible de utilizarlos y combinarlos para la realización de una crema.

Cabe señalar que la determinación de la interacción con las esencias fué un poco más difícil de realizar, ya que al estar constituidas por diferentes sustancias, presentaban un r_f muy amplio, por lo que se recurrió a la utilización de un método espectrofotométrico para corroborar la interacción, el cual consistió en medir la absorbancia del fármaco solo con respecto al fármaco combinado con la esencia.

En la determinación de la mezcla de elusión, en un principio se consideró el más ideal, la que se acercara a un r_f de 0.5, seleccionandose la mezcla hexano-acetato de etilo 5:1, ya que presentaba un r_f de 0.575, con lo cual se consideró óptimo.

Para el desarrollo del método de cuantificación del principio activo en la crema, se desarrollo en base a las propiedades físicas y químicas del fármaco y los excipientes, siendo el más adecuado el método espectrofotométrico, ya que el método por hidrólisis del benzoato de bencilo con hidróxido y su posterior valoración con ácido clorhídrico al utilizarse para la cuantificación del benzoato de bencilo en la formulación en crema, presentaba valores muy altos, debido a que algunos excipientes como el ácido cítrico, el tween 60 y el span 80 presentan grupos susceptibles de reaccionar con el hidróxido de sodio, por lo que este método se desechó.

Para el desarrollo del método espectrofotométrico, una vez realizadas las pruebas de solubilidad, se observó que algunos excipientes eran solubles en cloroformo por lo que se utilizó este solvente para realizar las extracciones, en tanto que el cloruro de metileno y el hexano se propusieron para solventes de elusión cromatográfica, en estos últimos se se determinaron r_f del principio activo y los excipientes, encontrándose que solamente el benzoato de bencilo eluye, en tanto que los demás excipientes no lo hacen.

Posteriormente a una crema de benzoato de bencilo se le realizaron cinco extracciones con cloroformo de 5 ml cada una y se agregó etanol, para obtener dos fases en el embudo de separación, pero se encontró que apareció una fase intermedia, por lo que a la fase clorofórmica y la emulsión intermedia se les procedió a eluir en hexano, cloruro de metileno y una mezcla de hexano-acetato de etilo 5:1, todo por separado, encontrándose r_f que corresponden al benzoato de bencilo y al alcohol cetílico en ambos extractos, esto se debe a la formación de una emulsión interfacial entre la fase acuosa y la orgánica.

Se tomó la alternativa de realizar el procedimiento anterior y dejar reposar durante un día el extracto, antes de llevar a cabo la separación del extracto clorofórmico, se observó la presencia del benzoato de bencilo en el extracto clorofórmico, en tanto que la extracción etanólica no se detectó la presencia del fármaco.

Por último se preparó un placebo, aplicando la metodología anterior y se encontró en la extracción clorofórmica una sustancia que presentaba un r_f de 0.26, que comparando con los r_f de los excipientes, correspondió al alcohol cetílico.

Por otra parte se desarrollo una curva estándar, para interpolar y cuantificar al principio activo, en concentraciones de 0 a 10 microgramos.

Con respecto a las formulaciones desarrolladas se puede determinar lo siguiente:

La formulación 1 reúne buenas características de apariencia, solo que se deseaba una crema más sólida, su consistencia se ve reflejada en su viscosidad de 36 000 cps, indicativo de una crema líquida; la cuantificación del principio activo se realizó por hidrólisis del benzoato de bencilo por lo que reporta un valor muy alto.

La formulación 2, al día siguiente de haberse concluido su manufactura y al tratar de realizar los controles de calidad, presentaban separación de fases por lo que no fué posible realizar los controles de calidad, además de que al término de su manufactura presentaba cremado, esto se debió a una posible interacción de los excipientes con el carbowax, ya que este se había adicionado para incrementar la viscosidad.

La formulación 3 a la cuál se le incrementó la proporción de alcohol cetílico, presentaba buenas características, solamente que su consistencia seguía siendo fluida por lo que se decidió intentar el desarrollo de otra formulación.

La formulación 4 y 5 fueron elaboradas con los mismos excipientes, solamente se diferenciaban en la esencia utilizada para proporcionarles un aroma agradable. Determinándose una mejor consistencia e incrementándose la viscosidad a 60 000 cps, esto se debió a que el sistema de enfriamiento fué un poco más lento, ya que se debía controlar la temperatura para adicionar la esencia. Por sus características y controles de calidad a estas formulaciones se les consideró aceptables aunque para determinar la cuantificación del principio activo se seguía utilizando el método por hidrólisis, debido a que todavía no se lograba terminar el desarrollo del método analítico.

La formulación 6 se propuso como la primera fórmula a manufacturar ya que sus controles de calidad representaban las características de la crema que inicialmente se había propuesto a desarrollar, la viscosidad de 100 000 cps, fueron indicativos de una crema sólida, esta además era de buen aspecto y olor agradable.

Deseando incrementar la viscosidad y la solidez de la crema, se añadió el polawax, incrementándose la viscosidad de la crema, hasta 140 000 cps, lo cual era indicativo de una crema bastante sólida, por lo que se decidió disminuir un poco la concentración de dicho excipiente en la formulación, cabe señalar que sus controles de calidad fueron excelentes y dentro de los parámetros establecidos de control de calidad.

La formulación 8 se desarrolló disminuyendo un poco la concentración del polawax, con el objeto de obtener un decremento en la viscosidad y la solidez de la crema, esto ocurrió al obtenerse una viscosidad de 128 000 cps y sus controles nuevamente fueron excelentes, con una mínima variación.

Por último las formulas 6, 7 y 8 se les sometió a estudios de estabilidad no isotérmica (ciclajes) durante tres meses encontrándose que las fórmulas 5 y 7 presentaron separación de fases, en tanto que la formulación 8 presentó alteración alguna, con lo que esta formulación quedó como propuesta para realizar un escalamiento.

Se preparó un lote de 1 Kg de crema de benzoato de bencilo, en el mezclador planetario y se propuso mantener la temperatura utilizada en el desarrollo de las formulaciones anteriores, además de una velocidad de 65 rpm. Obteniéndose que los parámetros de control de calidad presentaron una variación mínima, por lo que se establecieron estas condiciones para elaborar la crema. En base a los datos obtenidos en las formulaciones 6, 7 y 8 se establecieron los rangos de control de calidad para la crema.

IX. CONCLUSIONES

- Ninguno de los excipientes seleccionados presentó interacción fisicoquímica con el benzoato de bencilo, a las condiciones de temperatura de 4° , 25° y C, así como luz blanca.

- El benzoato de bencilo presenta un r_f de 0.575 en un sistema de elusión Hexano-Acetato de etilo proporción 5:1 respectivamente utilizando silica gel HF-254.

- La curva estandar del benzoato de bencilo presenta una linealidad en concentraciones de 2 a 10 microgramos, tomando la lectura a 230 nanómetros en el espectrómetro.

- Fué posible desarrollar un método para la cuantificación del benzoato de bencilo en la formulación de crema.

- Es posible elaborar las formulaciones para las cremas mencionadas en el presenta trabajo, siguiendo la metodología planteada.

- La ausencia de interacción fisicoquímica entre el fármaco y los excipientes, permite combinarlos de manera tal que puedan encontrarse y desarrollarse más formulaciones para la obtención de una crema.

- Se desarrollo una formulación para la elaboración de una crema de benzoato de bencilo, así como sus condiciones de manufactura.

- Se establecieron los controles de calidad que deben requerirse para la manufactura de una crema de benzoato de bencilo.

- Se lograron alcanzar los objetivos planteados al inicio de este trabajo, con las especificaciones detrmnadas en cada uno de ellos.

SUGERENCIAS

- Se propone desarrollar los estudios de estabilidad de la forma farmacéutica.

- Establecer la validación del método analítico para la cuantificación del principio activo propuesto en el presente trabajo.

- Desarrollar la optimización y validación de las condiciones de proceso para la manufactura de la crema de benzoato de bencilo.

- Realizar los estudios preclínicos de la crema de benzoato de bencilo.

CURVA ESTANDAR PARA LA CUANTIFICACION DE LA CREMA DE BENZOATO DE BENCILO

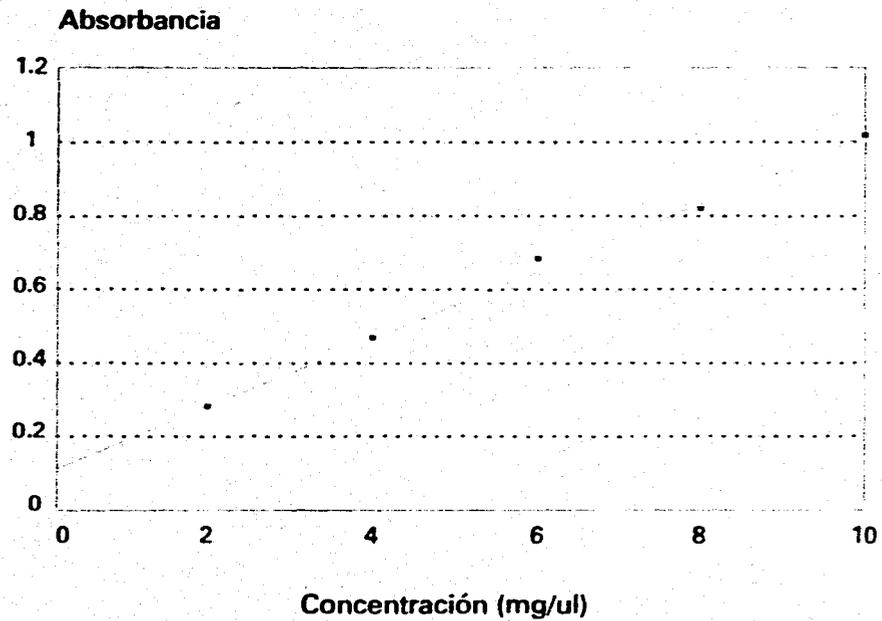


Tabla X Regresión lineal de la curva para la cuantificación del benzoato de bencilo.

ANEXO 2

**FACULTAD DESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS Y DENTALES "ZARAGOZA"**

**ORDEN DE FABRICACION
CREMA DE BENZOATO DE BENCILO
(FÓRMULA No 7)**

Tamaño del lote 3 Kg.

1. AREA (Semisólidos)

1.1 El área debe encontrarse libre de polvo y perfectamente sanitizada.

2. EQUIPO

2.1 El equipo debe encontrarse en perfectas condiciones, lavado y sanitizado correctamente.

2.2 El equipo a utilizar es el siguiente:

- Mezclador planetario Erweka (Area de semisólidos)

3. MATERIAL

3.1 El material debe encontrarse en perfectas condiciones, debidamente lavado y sanitizado.

3.2 El material a utilizar es el siguiente:

- Dos parillas de calentamiento
- Tres termómetros de -15° a 150° C
- Dos vasos de acero inoxidable de 2 lt de capacidad
- Tres agitadores de vidrio

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

4 PERSONAL

4.1 El personal debe de ingresar al área de trabajo, con la siguiente vestimenta.

- Bata de Laboratorio (blanca)
- Cofia (blanca)
- Zapato de piso (blanco)

5. MATERIA PRIMAS

5.1 Las materias primas deben encontrarse en las proporciones adecuadas, de acuerdo a esta orden de fabricación y aprobadas por control de calidad.

5.2 Las materias primas son de acuerdo a las siguientes proporciones:

| Fase oleosa | % p/p | Peso de acuerdo al lote |
|-------------------------|-------|-------------------------|
| - Benzoato de bencilo | 25.0 | ----- |
| - Alcohol cetilico | 7.4 | ----- |
| - Span 80 | 2.5 | ----- |
| - Polawax | 7.6 | ----- |
| Fase acuosa | | |
| - Tween 60 | 2.5 | ----- |
| - Nipagin | 0.1 | ----- |
| - Acido citrico | 0.1 | ----- |
| Esencia | | |
| - Esencia de almendras | 0.26 | ----- |
| - Agua destilada c.b.p. | 100.0 | |

6 METODO DE FABRICACION

6.1 El método que se menciona a continuación debe seguirse tal y como se estipula sin omitir paso alguno.

6.2 El método utilizado es por inversión de fases el cual consiste en los siguiente:

FASE OLEOSA

- En un vaso de acero inoxidable de 2 lt de capacidad, se funde el polawax, una vez fundido se adiciona el alcohol cetílico y se funde, manteniendo una agitación constante y una temperatura de 55°C; posteriormente se adiciona el Span 80 esperando que se lleve acabo su fundición y la mezcla sea homogénea, una vez homogenizada la mezcla, se adiciona el benzoato de bencilo, manteniendo la agitación y temperatura, continuando hasta que la fase acuosa esté preparada.

FASE ACUOSA

- Se la cantidad de agua a temperatura de ebullición en un vaso de acero inoxidable de 2 lt de capacidad, se adiciona el nipagin y se agita hasta que se disuelva completamente, una vez disuelto se adiciona el ácido cítrico y se disuelve, comenzando a bajar la temperatura a 60°C, una vez alcanzada la temperatura, se adiciona el Tween 60 y se disuelve, manteniendo la temperatura y la agitación.

ADICION DE FASES

Se adiciona la fase oleosa dentro del mezclador planetario y se mantiene la temperatura de 55°C y una agitación de 65 rpm.

Posteriormente se incorpora la fase acuosa lentamente (de 5 a 6 porciones durante un minuto)

Una vez incorporada la fase acuosa se procede a enfriar lentamente la mezcla manteniendo la agitación.

Al llegar a la temperatura de 38°-40°C, se adiciona la esencia de almendras y se sigue continuando el enfriamiento hasta temperatura ambiente.

BIBLIOGRAFIA

1. Katsung, B. Farmacología Básica y Clínica. 2a ed. Edit. El Manual Moderno, México, 1986. pp. 688-689.
2. Biagi, F. Enfermedades Parasitarias. 2a ed. Edit. La Prensa Médica Mexicana. México, 1985. pp 329-331.
3. Arenas, R. Dermatología: Atlas, Diagnóstico y Tratamiento. Edit. Mc Graw-Hill, México 1987. pp 437-441.
4. Brown, H. Parasitología Clínica. 2a ed. Edit. Interamericana. México, 1967. pp 274-275.
5. Steigleder, G. Dermatología y Venerología. Edit. Salvat. España, 1988. pp 233-238.
6. Saúl, A. Dermatología. 12a de. Edit. Méndez Cervantes. México, 1990. pp 1-37, 169-179.
7. Rostein, E. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 47a ed. Ediciones PLM S.A. de C.V. México 1994.
8. Florey, K. Analytical Profiles of Drugs Substances. Edit. Academic Press. Vol 10 USA, 1990. pp 67-80.
9. Atlas, A. y Negme, A. Parasitología Clínica. 2a ed. Edit. Mediterráneo. Santiago de Chile, 1984. pp. 454-482.
10. Bowman, W. Farmacología. 2a ed. Edit. Interamericana. México, 1985. pp 37.37-37.26.
11. The Merck Index. 11a edición. Edit. Merck and Co. Inc. USA, 1989. pp. 453, 866, 1413, 1414 y 1463.
12. Harry's. Cosmetology. 7a. ed. Edit. Chemical Publising. New York, 1874. pp. 729-775.
13. Balsam, M. Cosmetic Science and Technology. Edit Board. New York, 1974. pp 573-629.
14. Bennett, H. Practical Emulsions. Vol. 2 Edit. Chemical Publishing. New York, 1974. pp. 33, 34, 185-197.

15. Junginger, H. *The Ratio intermellary fixed water to bulk water in o/w creams* J. Soc. Cosmet. Chem. 1984:35,45-57.
16. Montejó, V. *Tecnología Farmacéutica*. 4a ed. Edit. Acribia. México, 1979.
17. Banker, G. y Charmels, R. *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*. J.B. Lippincot Co. USA, 1982 .
18. Sidney , R. y Morrison , Y. *Coloidal Sistem and Interfaces*. Edit. John Wiley & Sons. USA, 1988.
19. Roman, F. *Inovación y Desarrollo Farmacéutico*. Edit. Asociación Farmacéutica Mexicana A.C. Mexico, 1990. pp. 22-24.
20. Lieberman, H. *Pharmaceutical dosage forms: Disperse Sistem*. Edit. Marcel Dekker. N.Y. And Basel. USA, 1988. pp. 123-125.
21. Reminton. *Farmacía*. 17a ed. Edit. Panamericana. Argentina, 1987. pp 445-459, 2135.
22. Helman, J. *Farmacotecnia Teórica y Práctica*. Tomo VII. Edit. Continental. México, 1984. pp. 2300-2311.
23. Madoxx, D. *The Role of p-Hidroxibenzoates in Modern Cosmetics*. Cosmet & Toil. 1982:97,85-88.
24. Curry, J. *Thoughts of Preservation. Testing of Water-Based Products*. Cosmet. & Toll. 1987:102, 93-95.
25. Calvo, L. *Emulsions/Emulsifiers in the Last 50 Year*. Cosmet. & Toil. 1983:98,143-147.
26. Howard, A. y Popovich, N. *Cosmetics*. 5a ed. Edit. Lea & Febiger. USA, 1990.
27. Baldauf, L. *The Relationship between Surfactant Phase behavior and the Creaming and Coalescence of macroemulsions*. J. Colloid. and Inter. Sci. 1982:85,187-197.
28. Crossland, J. *Lewis's Pharmacology*. 5a ed. Edit. Churchill Livingstone. New York, 1980. pp. 905.
29. Rauch, A. et. al. *Lindane (Kwell) Induced Aplastic Anemia*. Arch. Inter. Med. 1990:150,2393-2395.

30. Goodman, A. Las bases Farmacológicas de la Terapéutica 6a ed. Edit medica Panamericana. España, 1985. pp 970.
31. Burgess, L. et.al. Aqueous malathion 0.5% as escabicide : clinical trial. Br. Med. J: 1986;292,1172.
32. Kennet, A. Percutaneous absorption and transdermal therapy. Pharm. Clin. Tech. 1986:10,
33. Xiang, G. Use of drugs kinetics in dermis to predict in vivo blood concentration after topical application. Pharm. Research. 1995;12,2012-2017.
34. Bosco, J. Diferencias funcionales entre las emulsiones de aceite en agua y agua en aceite. Perf. Mod. 1991,261:35-39.
35. Guzmán, C. Estudio de los factores que influyen una emulsión cosmética. Tesis de Licenciatura, Fac. de Quim. UNAM. México, 1990. pp 22-84.
36. Araujo, M. Desarrollo de una crema para el cuidado de los pies. Tesis de Licenciatura, Fac de Quim. UNAM. México, 1986. pp. 22-60
39. Alache, J. Biofarmacia. Edit. El Manual Moderno. México, 1986. pp 377-408.
40. De la Vega, J. y Pérez, A. Propuesta de un Sistema de Vinculación Docencia-Investigación en la ENEP-Zaragoza, UNAM. Mimeógrafo, Sección de Tecnología Farmacéutica III, Carrera de Q.F.B. Noviembre, 1991.
41. Gerd, H. Optimized Formulation Concepts for the 1990's. ICI Speciality Chemicals Ensen. pp. 1-10.
42. Adoo, H. et.al. The relationship between exposure fragrance materials and persistent light reaction in the photosensitivity dermatitis with actinic reticuloid syndrome. Br. J. Dermat. 1982:107,261-274.
43. Wainwright, C. Packaging Designs: Changing Categorical Demands. Drugs & Cosmet. Ind. 1986:159,42-46.