

28
.2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

**DESARROLLO DE LA FORMULACIÓN DE AZUFRE,
UNGÜENTO, EN UNA BASE EMULSIONADA.**

TESIS PROFESIONAL

Que para obtener el Título de:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P r e s e n t a:

EVANGELINA PAEZ BUENDÍA

Asesor: Q.F.B. Ma. Angélica Pérez Mora



271056

1999

**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.

TODO TIENE SU TIEMPO, Y TODO LO QUE SE QUIERE DEBAJO DEL CIELO TIENE SU HORA.

TIEMPO DE HACER, Y TIEMPO DE MORIR; TIEMPO DE PLANTAR, Y TIEMPO DE ARRANCAR LO PLANTADO; TIEMPO DE MATAR, Y TIEMPO DE CURAR; TIEMPO DE DESTRUIR, Y TIEMPO DE EDIFICAR; TIEMPO DE LEORAR, Y TIEMPO DE REIR; TIEMPO DE ENDECHAR, Y TIEMPO DE BAILAR; TIEMPO DE ESPARCIR PIEDRAS, Y TIEMPO DE JUNTAR PIEDRAS; TIEMPO DE ABRAZAR Y TIEMPO DE ABASTERSE DE ABRAZAR; TIEMPO DE BUSCAR, Y TIEMPO DE PERDER; TIEMPO DE GUARDAR, Y TIEMPO DE DESECHAR; TIEMPO DE ROMPER, Y TIEMPO DE COSER; TIEMPO DE CALLAR, Y TIEMPO DE HABLAR; TIEMPO DE AMAR, Y TIEMPO DE ABORRECER; TIEMPO DE GUERRA, Y TIEMPO DE PAZ.

¿QUÉ PROVECHO TIENE EL QUE TRABAJA, DE AQUELLO EN QUE SE AFANA? YO HE VISTO EL TRABAJO QUE *DIOS* HA DADO A LOS HIJOS DE LOS HOMBRES PARA QUE SE OCUPEN EN ÉL. TODO LO HIZO HERMOSO EN SU TIEMPO; Y HA PUESTO ETERNIDAD EN EL CORAZÓN DE ELLOS, SIN QUE ALCANCE EL HOMBRE A ENTENDER LA OBRA QUE HA HECHO *DIOS* DESDE EL PRINCIPIO HASTA EL FIN.

Ec.3. 1-11

Y SABEMOS QUE A LOS QUE AMAN A *DIOS*, TODAS LAS COSAS LES AYUDAN A BIEN. ESTO ES, A LOS QUE CONFORME A SU PROPÓSITO SON LLAMADOS.

PORQUE A LOS QUE ANTES CONOCIÓ, TAMBIÉN LOS PREDESTINÓ PARA QUE FUESEN HECHOS A LA IMAGEN DE SU HIJO, PARA QUE ÉL SEA EL PRIMOGENITO ENTRE MUCHOS HERMANOS. Y A LOS QUE PREDESTINÓ, A ÉSTOS TAMBIÉN LOS LLAMÓ; Y A LOS QUE LLAMÓ, A ESTOS TAMBIÉN JUSTIFICÓ; Y A LOS QUE JUSTIFICÓ, A ÉSTOS TAMBIÉN GLORIFICÓ.

¿QUÉ PUES, DIREMOS A ESTO? SI *DIOS* ES POR NOSOTROS, ¿QUIÉN CONTRA NOSOTROS? EL QUE NO ESCATIMÓ NI A SU PROPIO HIJO, SINO QUE LO ENTREGÓ POR NOSOTROS.

CRISTO ES EL QUE MURIÓ; MÁS AUN, EL QUE TAMBIÉN RESUCITÓ; EL QUE ADEMÁS ESTÁ A LA DIESTRA DE *DIOS*, EL QUE TAMBIÉN INTERCEDE POR NOSOTROS. ¿QUIÉN NOS SEPARARÁ DEL AMOR DE *CRISTO*? ¿TRIBULACIÓN O ANGUSTIA, O PERSECUCIÓN, O HAMBRE, O DESNUDEZ, O PELIGRO, O ESPADA? COMO ESTÁ ESCRITO: POR CAUSA DE TI SOMOS MUERTOS TODO EL TIEMPO; SOMOS CONTADOS COMO OVEJAS DE MATADERO. ANTES, DE TODAS ESTAS COSAS SOMOS MÁS QUE VENCEDORES POR MEDIO DE AQUEL DE NOS AMÓ.

Ro. 8. 28-37

GRACIAS, DIOS ÚNICO Y VIVIENTE, PORQUE HASTA EL DÍA DE HOY ME HAS DADO UN TIEMPO PARA TODO. TE AGRADEZCO LOS TIEMPOS DE ANGUSTIA, TRISTEZA, LÁGRIMAS, Y PESAR, PORQUE SIN ELLOS, LOS TIEMPOS DE ALEGRIA, GOZO, RISA Y GRACIA QUE ME HAS OTORGADO NO LOS HUBIERA DISFRUTADO IGUAL. GRACIAS POR EL TIEMPO DE APRENDER Y DE ENSEÑAR. GRACIAS POR DARMÉ UN TIEMPO PARA SEMBRAR Y COSECHAR, PARA CONOCER TU PALABRA Y PERMITIR QUE TU HIJO SEA LEVANTADO DENTRO DE MI CORAZÓN; TE AMO DIOS MIO, PORQUE CADA DÍA DE MI EXISTENCIA ME DAS MUESTRA DE TU GRANDIOSA PRESENCIA, GUIÁNDOME Y LLEVÁNDOME EN TUS BRAZOS EN TODO MOMENTO DIFÍCIL.

GRACIAS POR DARMÉ TUS BENDICIONES PARA VENCER A CADA MALUADO QUE SE ATRAVIESA EN MI CAMINO Y ENVIARME A CIEÑ BUENOS AMIGOS QUE ME TIENDEN LA MANO PARA SEGUIR ADELANTE.

GRACIAS DIOS PADRE, GRACIAS JESUCRISTO, GRACIAS ESPÍRITU DE AMOR PORQUE SÓLO POR TÍ Y POR TU DIVINA VOZUNTAD SOY MÁS QUE VENCEDORA, PORQUE POR FIN HE COMPRENDIDO QUE SI TÚ ERES CONMIGO, NADIE PODRÁ CONTRA MÍ.

EUANGELINA

A MIS PADRES, JUAN Y SUSANA.

DÍA A DÍA EXACTO A DIOS POR HABERLOS ELEGIDO COMO A MIS PADRES. UNA DICHA MUY GRANDE Y NO MERECEIDA PARA MÍ.

A USTEDES LES DEBO LA VIDA, EL CARIÑO, ÉSTA FAMILIA MARAVILLOSA CIMENTADA EN EL AMOR Y LA GRAN HERENCIA DEL SABER; SON LAS PERSONAS QUE A LO LARGO DEL CAMINO HAN COMPARTIDO Y LLORADO CON LA MISMA INTENSIDAD MIS TRISTEZAS, MIS TROPIEZOS; SON QUIEKES ME HAN LEVANTADO CUANDO HE CAIDO Y QUIEKES HAN DISFRUTADO CONMIGO TODAS MIS ALEGRÍAS Y TRIUNFOS KONSIDERÁNDOSLOS COMO PROPIOS.

NUNCA PAGARÉ LOS DESUEBOS, LAS PREOCUPACIONES, LAS TRISTEZAS Y EL CAÑSANCIO QUE HAN SUFRIDO PARA SACARME ADELANTE. EL ÚNICO PAGO QUE LES PUEDO OFRECER ES UN HUMILDE ¡GRACIAS! DEL CORAZÓN HACIA USTEDES; ¡GRACIAS! PORQUE ANTE TODO MÁS QUE UNOS PADRES SON LOS MEJORES AMIGOS CON QUE CUENTO EN ESTA VIDA.

EUANGELINA PAÉZ BUENKIA.

A MI HERMANO JUAN LUIS:

Por traer a Cristo a nuestro hogar.

A MIS PROFESORES:

Porque ahora sé, que no sólo se da la poca o mucha que uno sabe, sino que también se da el corazón.

A MIS TÍOS, CRUZ Y LUIS:

Por su cariño demedido.

A MIS ABUECITOS,

LUIS Y SILVESTRA

FELIPE Y LUISA:

Porque tengo la fortuna de ser la nieta de un canastero y de una señora trabajadora, de un pescador y de una excelente consejera; porque tengo la dicha de ser nieta de las personas más humildes de mi pueblo, pero las más ricas en las cosas del corazón.

A TODAS LAS PERSONAS QUE DE ALGUNA MANERA ME HAN APOYADO EN MIS ESTUDIOS Y EN MI CARRERA PROFESIONAL.

La siguiente dedicatoria los lectores tal vez no la entiendan y menos la van a entender los destinatarios porque son analfabetos, pero aún así me quiero quedar con las ganas de escribirla.

A TODOS LOS ANIMALITOS QUE HAN CONVIVIDO CONMIGO, ESPECIALMENTE PARA MILTON, GÜERO, DIÓGENES, CAREMS, BOCA (q.e.p.d. todos ellos), LOBO, PICOJINA Y MIKIS JR.; BUENO TAMBIÉN PARA LA MIKIS SIN RENCOR ALGUNO, DESPUÉS DE TODO VIKO DE LA F.ZARAGOZA.

MIS MÁS SINCEROS AGRADECIMIENTOS A LA Q.F.B. MA. ANGÉLICA PÉREZ MORA, QUIEN
FUE MI PROFESORA Y ADEMÁS QUIEN TAN PACIENTEMENTE DIRIGIÓ ESTA TESIS.

FORMULACIÓN DE AZUFRE, UNGÜENTO



A. ÍNDICE



FORMULACIÓN DE AZUFRE, UNGÜENTO

| | |
|--|----|
| I. INTRODUCCIÓN..... | 3 |
| II. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA..... | 6 |
| II.1 PIEL..... | 7 |
| II.1.1 COMPONENTES Y FUNCIONES DE LA PIEL..... | 7 |
| II.1.2 GLÁNDULAS SEBÁCEAS..... | 9 |
| II.1.2.1 EL SEBO..... | 10 |
| II.2 ACNÉ VULGAR..... | 10 |
| II.2.1 COMPLICACIONES Y SECUELAS DEL ACNÉ..... | 12 |
| II.2.2 TRATAMIENTO PARA EL ACNÉ..... | 12 |
| II.2.3 AZUFRE..... | 15 |
| II.3 UNGÜENTOS..... | 17 |
| II.3.1 BASES HIDROCARBURADAS..... | 19 |
| II.3.2 BASES DE ABSORCIÓN..... | 19 |
| II.3.3 BASES HIDROSOLUBLES..... | 20 |
| II.3.4 BASES LAVABLES CON AGUA..... | 21 |
| II.3.5 EMULSIONES..... | 22 |
| II.3.5.1 AGENTES EMULSIFICANTES..... | 22 |
| II.3.5.2 CREMADO, SEDIMENTACIÓN Y COALESCEN- CIA..... | 25 |
| II.3.5.3 CONSERVADORES..... | 25 |
| II.3.5.4 ANTIOXIDANTES..... | 26 |
| II.3.5.5 METODOS DE FABRICACIÓN PARA UNGÜENTOS EN UNA BASE EMULSIONADA..... | 27 |
| II.3.5.6 CONTROL DE CALIDAD..... | 27 |
| II.4 DESARROLLO FARMACÉUTICO..... | 28 |
| III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 33 |
| IV. OBJETIVOS..... | 36 |
| IV.1 OBJETIVO GENERAL..... | 37 |
| IV.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 38 |
| V. HIPÓTESIS..... | 38 |
| VI. METODOLOGÍA..... | 40 |
| VI.1 MATERIAL..... | 41 |
| VI.2 PROCEDIMIENTO..... | 43 |
| VI.3 DESARROLLO EXPERIMENTAL..... | 44 |
| VII. RESULTADOS..... | 59 |
| VIII. ANÁLISIS DE RESULTADOS..... | 78 |
| IX. CONCLUSIONES..... | 82 |
| X. SUGERENCIAS..... | 84 |
| XI. APÉNDICES..... | 86 |
| XII. BIBLIOGRAFÍA..... | 99 |



I. INTRODUCCIÓN



El trabajo del Químico Farmacéutico Biólogo en el área del Desarrollo de Medicamentos es descubrir fármacos y desarrollarlos hasta su comercialización, o bien modificar formas farmacéuticas o sistemas terapéuticos conocidos y aceptados con el objetivo de mejorarlos en términos de calidad, disponibilidad, costo, aceptación, eficacia y estabilidad

Este trabajo tuvo como objetivo desarrollar una formulación de un ungüento con Azufre como principio activo, medicamento que está destinado a la terapéutica del acné vulgar, grave problema dermatológico que aparece principalmente en la etapa de la adolescencia de aproximadamente el 80 por ciento de las personas, y que puede persistir hasta la tercera década de su vida provocando graves trastornos psicológicos en las personas que lo padecen. Para alcanzar dicho objetivo se realizaron actividades típicas del Departamento de Desarrollo de cualquier Laboratorio Farmacéutico, es decir, se llevaron a cabo las etapas de preformulación, formulación, evaluación de los parámetros de linealidad y precisión del sistema y método, reproducibilidad y especificidad de la técnica analítica para la cuantificación del principio activo, se establecieron las condiciones de proceso a nivel laboratorio, se realizaron pruebas de ciclaje y finalmente se llevó a cabo un escalamiento de lotes a nivel piloto para obtener 1 kg de producto.

Con éstas actividades se comprobaron las características fisicoquímicas del principio activo que se reportan en la literatura, se determinó la compatibilidad de éste con diversos excipientes empleados en la formulación de emulsiones, ya que este tipo de bases para ungüentos es la más aceptable gracias a su consistencia; posteriormente se propusieron y fabricaron varias formulaciones hasta que se encontró la más adecuada. La formulación elegida está compuesta por cera blanca de abeja, esperma de ballena, aceite mineral, agua, bórax y azufre. Tal fórmula es una emulsión agua en aceite, cuyo fármaco ejerce un efecto bactericida y queratolítico, además el aceite mineral es un emoliente y el agua que contiene el producto tiene como objetivo ejercer un efecto refrescante en la piel.



Posteriormente se validó una técnica analítica para cuantificar al principio activo en el medicamento con la finalidad de obtener resultados confiables al establecer las condiciones de proceso con base en diseños factoriales (2X2, balanceados con 3 réplicas), ya que la variable crítica fue precisamente la concentración de principio activo. De estos diseños factoriales se derivaron la temperatura de adición de la fase acuosa, velocidad y tiempo de agitación; después se realizaron pruebas de calidad y estabilidad por ciclaje a los lotes que se fabricaron. Las condiciones de proceso que se establecieron fueron las siguientes, la temperatura de adición de la fase acuosa sería de 30°C, la velocidad de agitación de 210 r.p.m. y el tiempo de agitación, 15 minutos. El escalamiento (1.5, 0.2 Kg. a 1 Kg.) a lotes tamaño piloto fue relativamente fácil, ya que el soporte de proceso a nivel laboratorio permitió resolver de manera adecuada los problemas que se presentaron en los lotes fabricados de 1 Kg. y por los cuales se establecieron las siguientes condiciones de proceso para obtener tal cantidad de producto: temperatura de la fase acuosa, 30°C, velocidad de agitación, 48 r.p.m. con un tiempo de agitación de 50 minutos.

Con las actividades que se llevaron a cabo, se llegó a la conclusión que los objetivos planteados fueron alcanzados, ya que se desarrolló una formulación de Azufre, ungüento con base emulsionada, la cual cumple con los parámetros de calidad para esta forma farmacéutica, de la cual se pueden fabricar lotes de 1 Kg. bajo condiciones de proceso adecuadas, después de haber realizado las correspondientes etapas de preformulación, formulación y escalamiento del Desarrollo de Medicamentos.



II. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA



II.1 PIEL

La piel es un órgano poliestratificado con varios tipos de células y estructuras especializadas que tienen como principal función la de preservar la salud y supervivencia, ya que protege y recubre la cara externa del organismo, sus funciones están íntimamente relacionadas con la estructura y propiedades específicas que tiene el órgano en las diferentes regiones corporales^[1-2].

II.1.1 COMPONENTES Y FUNCIONES DE LA PIEL.

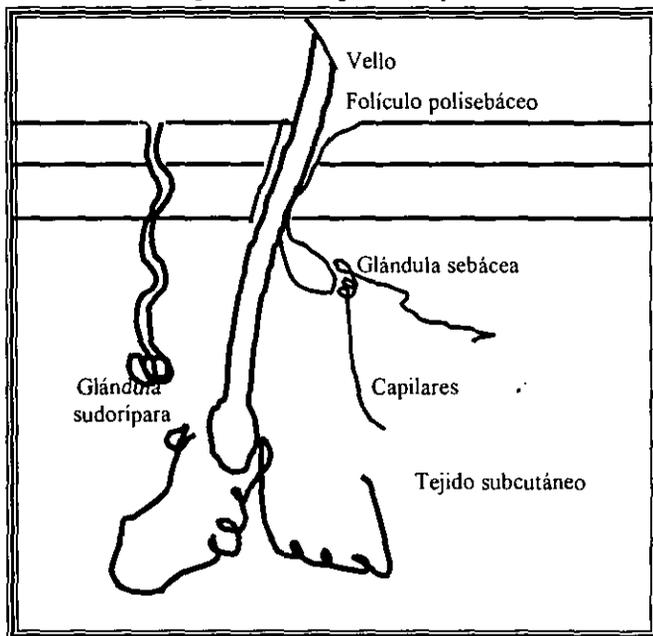
La piel está formada por tres capas principales, la epidermis, la dermis y el subcutis, tales estructuras se esquematizan en la figura 1 y se describen a continuación.

- Epidermis: consta de un estrato córneo formado por varias hileras de células aplanadas, muertas, anucleadas; tienen una consistencia áspera y son resistentes al agua debido a la deposición de una sustancia proteica conocida como queratina que constituye una barrera protectora relativamente impermeable a la penetración de líquidos, sustancias químicas irritantes, alérgenos y microorganismos^[1,3]

La epidermis contiene las células del sistema pigmentario productoras de melanina, llamados melanocitos que junto con las células cornificadas tienen la importante función de proteger al cuerpo de los efectos carcinógenos y de envejecimiento causados por la radiación ultravioleta. La piel tiene una acción importante en la defensa inmunológica por virtud de las células de Langerhans que se encuentran en la mitad de la epidermis, estas células presentan antígenos para dar pie a las reacciones inmunológicas en este órgano. En esta capa también se encuentran alojadas las células del Sistema Nervioso Periférico también conocidas como células de Merkel^[1,3].



Figura 1. Estructura general de la piel.



- Dermis: está constituida por tejido conjuntivo compuesto por fibras colágenas y elásticas. Proporciona fuerza, elasticidad y protección contra la tensión de desgarro de la piel. La dermis nutre a la epidermis e interactúa con la misma durante la reparación de heridas y remodelación. El Sistema Circulatorio que la irriga tiene una función vital que es la acción termorreguladora del cuerpo, esto en conjunto con las glándulas sudoríparas anexas. La inervación nerviosa que contiene esta capa permite que la piel sea un órgano sensorial neurorreceptor importante que interactúa con el ambiente registrando sensaciones como dolor, prurito, temblor, calor y frío^[1,3].

- Subcútis: esta capa consta de adipocitos y tejido conjuntivo. Los adipocitos forman un tejido graso de estructura lobulillar. El subcútis contiene aproximadamente desde la mitad hasta los dos tercios de la grasa total del organismo^[1,3].



La piel contiene otros anexos que son el pelo, las uñas, las glándulas sebáceas y las glándulas sudoríparas. Ya se mencionó que las glándulas sudoríparas tienen una función termorreguladora, mientras que el pelo y las uñas desempeñan una función protectora y proporcionan un adorno cosmético gracias a su estructura queratinizada.

II.1.2 GLÁNDULAS SEBÁCEAS.

Las glándulas sebáceas son estructuras acinares simples o compuestas que secretan un conjunto de lípidos llamado "Sebo". Estas estructuras se encuentran en toda la superficie corporal del ser humano con excepción de las plantas de los pies, las palmas de las manos y el dorso del pie^[1,4]. En la mayor parte del cuerpo existen pocas glándulas sebáceas, pero en la cara, el cuero cabelludo y en las regiones dorsal y ventral del tórax existe una mayor cantidad, además de que su tamaño es mayor, por lo que a estas partes se les denomina "zonas seborréicas"^[1,3].

La importancia de las glándulas sebáceas radica en la capacidad que tienen de formar emulsiones; se ha observado que al haber segregación grasa y secreción acuosa por parte de las glándulas sudoríparas, se forma una emulsión epicutánea, por la cual el sebo se transforma en una crema natural fluida que se unta en la piel formando una cubierta protectora que evita la resequeidad y humedad excesivas de la dermis, debido a que recubre el pelo y evita que este se vuelva duro y quebradizo. Cabe mencionar que al sebo también se le atribuyen propiedades antimicóticas y antibacterianas, aunque muy pobres^[1,3].

Las glándulas sebáceas también tienen gran interés clínico debido a que presentan una gran tendencia a sufrir infecciones, principalmente el desarrollo de acné, alteración dermatológica en la cual el sebo juega un papel muy importante^[1,3].



II.1.2.1 EL SEBO

Como ya se mencionó el Sebo es el producto de secreción de las glándulas sebáceas; es una mezcla de lípidos que contiene entre un 50 a 55 por ciento de triglicéridos, 25 a 30 por ciento de ésteres de cera y un 10 a 15 por ciento de escualeno y una cantidad pequeña de colesterol y ésteres de colesterol. Al estar recién secretado no hay ácidos grasos libres; los que se encuentran en la superficie de la piel provienen de la hidrólisis parcial de los triglicéridos por bacterias presentes en el conducto folicular y en la superficie de la piel.

El índice de secreción del sebo depende del tamaño de la glándula, por lo que la cantidad varía según la región corporal, siendo mayor en la cara, tórax y espalda, menor en las extremidades y nula en las palmas de las manos y dorso del pie donde no existen glándulas sebáceas. La actividad secretoria que presentan éstas glándulas tiene relación con la edad y las hormonas. Al nacer, las glándulas están bien desarrolladas, pero poco después de atrofian y no crecen nuevamente hasta la pubertad, al ser estimuladas por los andrógenos, esta estimulación es una de las primeras manifestaciones del proceso puberal. La secreción de sebo disminuye con lentitud después de la pubertad y es menor en mujeres que en varones; en la mujer actúan los andrógenos suprarrenales y ováricos, en el varón la testosterona y sus derivados^[1,3].

II.2 ACNÉ VULGAR

El acné vulgar es una enfermedad inflamatoria crónica de los folículos polisebáceos caracterizada por la aparición de comedones, pápulas, pústulas, quistes y nódulos en diversos lugares, principalmente cara, cuello y parte superior de los brazos. La enfermedad se presenta entre el 80 a 85% de los adolescentes, pero puede persistir o desarrollarse en los adultos. Este problema dermatológico está precedido, casi siempre por la seborrea y en general se produce la involución de la enfermedad, alrededor de los 20 años de edad, pero puede persistir hasta los 30 años o más^[2].



FORMULACION DE AZUFRE, UNGUENTO

La aparición de la alteración ocurre de la siguiente manera, el aparato folicular es pequeño antes de la pubertad y crece en respuesta a la estimulación androgénica; el comedón o "espinilla" que es la lesión fundamental del acné se inicia por la acumulación de escamas queratinizadas en el conducto folicular que en circunstancias normales se desprenden con facilidad.

Debido a la secreción sebácea hay queratinización folicular anormal, las escamas de queratina son densas, contienen gotitas de lípidos y están adheridas entre sí, por lo que es probable que esta adherencia sea el factor clave en el desarrollo del comedón, gracias a que no existen fuerzas propulsoras dentro del folículo, el material queratinoso se acumula y expande de manera gradual en el folículo y el recubrimiento epitelial de la estructura folicular sufre alteraciones atróficas. En este trastorno el poro folicular aún es estrecho y la lesión inicial no se ve clínicamente. La lesión inicial visible es un comedón cerrado o "cabeza blanca", a medida que ocurre mayor dilatación del folículo, el orificio de este se ensancha y produce un comedón abierto o "cabeza negra"^[2]. En algunos casos, en lugar del desarrollo de un comedón abierto, puede romperse la pared y desamarrarse en contenido folicular hacia la dermis, provocando el desarrollo de una lesión inflamatoria, que se puede convertir en una pápula o pústula.

Las alteraciones inflamatorias en el acné, son debidas principalmente a la microflora estratificada presente en la piel. En la superficie existen especies de *Pytirosporum*, en las porciones superficiales del folículo hay una variedad de cocos anaerobios y en la profundidad del folículo sebáceo se encuentra en *Propionibacterium acnes*, un difteroido anaerobio de gran importancia en la patogenia del acné inflamatorio^[2,3]. La inflamación de los comedones resulta del efecto de los productos extracelulares de *P. acnes*, entre los que se incluyen lipasas, proteasas y hialuronidasas, así como factores quimiotácticos de bajo peso molecular. Los factores quimiotácticos se difunden al exterior desde el conducto folicular y atraen linfocitos polimorfonucleares que ingieren a *P. acnes* y liberan enzimas hidrolíticas que dañan la pared folicular y liberan los productos extracelulares generando la respuesta inflamatoria^[1,2].



En el acné inflamatorio es importante el sebo, ya que cuando este no existe la enfermedad no se desarrolla. Hay una correlación general entre la capacidad funcional de las glándulas sebáceas y el grado de acné, la actividad glandular es mayor en quienes padecen la enfermedad comparada con personas normales. El sebo es irritante a la piel, los ácidos grasos libres generados por las lipasas de *P. acnes* son los componentes más irritantes del sebo, por lo que aumenta la inflamación, también se cree que el sebo apoya el crecimiento de *P. acnes*, por lo que tiene gran importancia en esta alteración dermatológica¹¹⁻²¹.

II. 2.1 COMPLICACIONES Y SECUELAS DEL ACNÉ

La principal secuela del acné es la cicatrización deprimida que dejan las lesiones, y la complicación más acentuada que desarrolla es el trastorno psicológico del paciente¹³¹

Alrededor del 85% de las personas entre las edades de 12 a 25 años desarrollan acné. Discusiones durante las visitas médicas han demostrado que el acné puede tener un serio efecto psicológico, ya que los pacientes expresan problemas como falta de valor propio (autoestima) debido a su imagen física, cólera y vergüenza que los lleva al abandono de su vida social y limitaciones en su estilo de vida que acarrear un estado de depresión³¹.

El consultar a un médico y seguir el tratamiento adecuado es el primer paso a dar para atacar este problema dermatológico, además de motivar al paciente para que no se sienta mal por no lucir tan atractivo como los demás³¹.

II.2.2 TRATAMIENTO PARA EL ACNÉ

Existen varias terapéuticas específicas para el acné, a continuación se mencionan las más importantes, haciendo énfasis en la última alternativa que se menciona³¹.



1. Fisioterapia.
2. Terapéutica sistemática.
3. Corticosteroides.
4. Supresores del sebo.
5. **Tratamiento tópico:**

El tratamiento tópico es sin duda la terapéutica más utilizada en el acné, gracias a su fácil aplicación, bajo costo económico y variedad de formulaciones disponibles en el mercado.

El tratamiento de la piel está dirigido a mantenerla con una limpieza meticulosa libre de todo residuo, de tal manera que los orificios foliculares se mantengan abiertos mediante la adecuada eliminación de los restos procedentes de los folículos de las glándulas sebáceas⁽¹⁾. Entre los fármacos de uso más común están los siguientes.

a) Vitamina A ácida (ácido transretinóico, tretinoína): estos son queratolíticos que favorecen la expulsión de comedones. La Vitamina A ácida estimula la producción de células córneas no adherentes dentro del canal folicular, acelerando su desprendimiento hasta 6 veces la tasa normal. Conserva libres de obstrucciones al conducto polisebáceo. No hay absorción percutánea arriba del 6% de la dosis aplicada.

No desarrolla acción contra *P.acnes*. Puede haber hipersensibilidad al ingrediente activo, ocasionando dermatitis aguda o eccema agudo. Las reacciones adversas que se llegan a presentar son la sensación de picazón y ardor, hiper y/o hipopigmentación temporal y reversible. Puede llegar a presentarse eritema, descamación y prurito. En la piel normal tiene un efecto inflamatorio. No se debe emplear en combinación con otros queratolíticos, y debe evitarse la exposición al sol, ya que aumenta la sensibilidad a los rayos UV.



El fármaco se aplica sobre el área afectada, limpia y seca, de noche y cada 2 o 3 días para disminuir el efecto irritante. Se presenta como crema, gel o solución en concentraciones de entre 0.025 a 0.05%^[13,5-7].

b) Acido salicílico: tiene una actividad queratolítica y acción antiséptica ligera, actúa destruyendo las uniones entre queratinocitos y tal vez produzca un efecto irritante local que además provoque que la piel se edematice, suavice y luego se descame. Durante el tratamiento se puede presentar eritema, irritación cutánea y/o descamación excesiva en el sitio de aplicación. En este caso se deberá disminuir o suspender el uso de este producto. No se debe emplear con otros queratolíticos. Se encuentra formulado en jabones, toallitas limpiadoras, ungüentos y lociones^[13,5-7].

c) Peróxido de Benzóilo: Este fármaco tiene una acción queratolítica y bactericida, su aplicación tópica origina supresión notable de *P.acnes*, al inhibir la flora bacteriana disminuye la producción de agentes inflamatorios. La acción inhibitoria se debe al efecto oxidante del principio activo, que al penetrar a la piel es metabolizado a ácido benzóico y radicales libres de oxígeno, dichos radicales reaccionan con las proteínas en la pared celular de la bacteria y la rompen, destruyendo al microorganismo. Además el Peróxido de benzoilo remueve el exceso de queratina que obstruye al folículo polisebáceo, facilitando el libre flujo de sebo.

Las reacciones secundarias y adversas que se pueden presentar, son resequedad y descamación excesivas, especialmente en personas con piel delicada. También se puede presentar eritema, prurito y sensación de ardor en el sitio de aplicación, y al igual que los anteriores fármacos, no se debe combinar con otros queratolíticos. En el mercado existe como gel acuoso (concentración del 5 y 10%), emulsión (misma concentración) y crema (en concentración del 10%), aunque a últimas fechas se ha discontinuado su uso, se cree que es debido a la excesivas resequedad y eritema que provoca^[13,5-7].



d) Antibióticos tópicos: Entre los de uso común se encuentran la tetraciclina, eritromicina, clindamicina, triclosan y meclocilina. Su efecto antibacteriano evita que *P.acnes* infecte los barros, aunque su efecto no es tan eficaz como el de otros fármacos. Los antibióticos tópicos se presentan en solución, en gel o en crema; por ejemplo la clindamicina se presenta de las tres forma, la eritromicina en solución y el triclosan se encuentra formulado en gel crema y jabón, solo o en combinación con otros fármacos^[1,3,6].

II.2.3 AZUFRE

Este principio activo se puede utilizar como tópico en forma de polvo o formulado en lociones, cremas, pastas, pomadas, pastas detergentes, jabones y espumas. En contenido de azufre en estas preparaciones oscila entre 2 y el 25%, aunque el rango de concentración más frecuente es del 3 al 10%. La mayoría de las preparaciones contienen otros agentes medicinales, por lo que la cantidad de azufre en la preparación suele disminuir.

El azufre ejerce una acción queratolítica y efecto antiséptico y parasitida, esto se debe a que al ser aplicado sobre la piel y mediante las células epidérmicas, se lleva a cabo la oxidación del azufre a ácido pentatiónico, y así ejercer su acción germicida; el efecto queratolítico se atribuye al ion sulfuro que se forma en la reacción.

A los medicamentos que contienen azufre en ausencia de otros queratolíticos se les pueden utilizar de 2 a 3 veces por día, ya que hasta el momento se desconocen reacciones secundarias o adversas graves, el inconveniente que se le atribuye a este principio activo es la producción de una resequedad leve que se puede evitar al incluirlo en una buena formulación^[1,3,5-8].

Aunque al azufre se le considera como uno de los fármacos más importantes en la terapéutica del acné, se observa que no se incluye en la mayoría de las formulaciones, y en aquellas que forma parte se haya en mínima cantidad y combinado con otros principios



activos como ácido salicílico (Sastid, jabón), peróxido de benzoilo (Benoxyl Loción, emulsión) y resorcinol con triclosán (Clearasil, crema), por lo que en este trabajo se busca aprovechar las ventajas que puede llegar a tener.

Para lograr nuestro objetivo, fue necesario realizar una búsqueda bibliográfica acerca del Azufre, nuestro principio activo y en la cual tiene soporte todo lo que anteriormente se ha mencionado acerca del fármaco; en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos^[9] se reporta la siguiente monografía acerca del azufre puro precipitado y la cual ayudó en la realización de este trabajo.

Azufre precipitado

S MM 32.06

Contiene no menos del 99.5 por ciento y no más de 100.5 por ciento de S, calculado sobre la sustancia seca.

DESCRIPCIÓN. Polvo muy fino amarillo pálido, amorfo o microcristalino, inodoro.

SOLUBILIDAD. Muy soluble en disulfuro de carbono; ligeramente soluble en aceite de olivo, muy ligeramente soluble en alcohol; casi insoluble en agua.

ENSAYO DE IDENTIDAD. A. En el aire arde, formando bióxido de azufre que puede reconocerse por su olor característico.

AGUA. No más de 0.5 por ciento.

REACCIÓN. Agitar 2 g de la muestra, con 10 ml de agua y filtrar: el filtrado es neutro al papel tornasol.



OTRAS FORMAS DE AZUFRE. En 5 ml de disulfuro de carbono, agitar 1 g de la muestra. Se disuelve rápidamente, excepto una pequeña cantidad de materia insoluble que generalmente se halla presente.

VALORACIÓN. Pesar 60 mg aproximadamente de la muestra, utilizando como líquido de absorción una mezcla de 10 ml de agua y 5 ml de SR de peróxido de hidrógeno. Cuando la combustión es completa agregar agua, hasta el borde del matraz, aflojar el tapón y enjuagar el tapón, la muestra contenida y las paredes del matraz con agua y retirar el tapón. Calentar los contenidos del matraz a ebullición y hervir 2 minutos. Enfriar a temperatura ambiente, agregar SI de fenoltaleína y titular la solución 0.1 N de hidróxido de sodio. Hacer la determinación en blanco y efectuar las correcciones necesarias. Cada ml de solución 0.1 N de hidróxido de sodio equivale a 1.603 mg de azufre.

Nota: en la práctica esta técnica no fue empleada debido a que se encontró otra más manejable. La técnica que se utilizó se reporta en la parte experimental del trabajo.

CONSERVACIÓN: En recipientes bien cerrados.

II.3 UNGÜENTOS

En la 6ª edición de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, se define a Ungüento o pomada como una preparación de consistencia blanda que tiene a él o a los principios activos incorporados en una base apropiada que le da masa y consistencia. Se adhiere y aplica en la piel o mucosas. Esta base puede ser liposoluble o hidrosoluble, generalmente es anhidra o con un máximo del 20 por ciento de agua^[9].

Los ungüentos son preparaciones plásticas destinadas para ser aplicadas en la parte externa del cuerpo, que pueden tener fármacos suspendidos, disueltos o emulsionados. La consistencia del ungüento debe permitir que cambie su forma con pequeños esfuerzos como



el frotamiento y de esta manera se ponga en contacto íntimo con la piel. Esta forma farmacéutica se puede utilizar como emoliente para hacer a la piel más suave y como barrera protectora la cual previene que las sustancias dañinas entren en contacto con la piel. Los ungüentos también pueden ejercer efectos sistemáticos porque su base puede actuar como vehículo para que el principio activo llegue a diversos tejidos internos.

Como ya se mencionó, los ungüentos se componen de una base y un fármaco o principio activo. Todas las bases para pomada deben ser estables, fisiológicamente inertes, deben liberar suficientemente al fármaco, tener buena consistencia y ser compatibles con los otros excipientes y fármacos que contenga el medicamento. También se debe considerar el tamaño de partícula del principio activo, en caso de que este sea un polvo insoluble; ya que si este no es lo suficientemente fino, puede ocasionar una sensación arenosa o irritante sobre la piel, principalmente si el ungüento se aplica en piel desnuda, alterada o sensible. La uniformidad del polvo también es de gran importancia por la dosificación¹¹⁰⁻¹³¹.

Al elegir el tipo de base a utilizar como vehículo en el medicamento se deben considerar las propiedades del o de los fármacos, principalmente su estabilidad y solubilidad, también se debe considerar la naturaleza de la lesión, textura y tipo de piel donde el ungüento será aplicado, sin dejar a un lado la aceptabilidad del medicamento¹¹¹⁻¹³¹.

No existe una base para ungüento ideal para cada caso, pues no puede ser igualmente refrescante, cobertor y protector de la piel, y cada tipo de base tiene sus ventajas y desventajas. De forma general se reconocen cuatro tipos de bases para ungüentos, estas son las hidrocarburadas, las de absorción, las removibles con agua y las solubles en agua¹¹²⁻¹⁴¹.



II.3.1. BASES HIDROCARBURADAS.

Son sustancias lipofílicas, las más comunes son el petrolato y el unguento blanco que es una mezcla de petrolato con cera blanca. Tienen la ventaja de poseer una gran inercia a reaccionar químicamente, por lo que pueden almacenarse prácticamente sin límites y no producen incompatibilidades con los fármacos y excipientes. Presentan la desventaja de formar una película hermética sobre la piel que puede impedir de forma considerable la respiración cutánea y el intercambio calorífico, por lo que se produce acumulación de calor sobre la piel^[12-14].

Los fármacos no se liberan bien en esta base, por lo que sólo ejercen un efecto superficial, debido a lo cual únicamente se utilizan cuando se pretende una pequeña penetración. También tienen los inconvenientes de manchar la ropa y ser difíciles de eliminar de la piel^[12-14].

II.3.2. BASES DE ABSORCIÓN

Las bases de absorción se forman por la adición de sustancias con grupos polares a los hidrocarburos o base oleaginosas. Estas sustancias poseen grupos sulfonato, carboxilo, hidroxilo u otros similares. La lanolina, lanolina aislada, colesterol, lanosterol y otros esteroides, esteroides acetilados o parcialmente esterificados provenientes de los alcoholes polihidroxílicos como el monoesterato de sorbitán, son algunos ejemplos^[12-14].

Estas bases no absorben agua por contacto, pero con la suficiente agitación pueden absorber soluciones acuosas para formar emulsiones agua/aceite (w/o). En general se pueden distinguir dos tipos de bases de absorción, la forma anhidra y la forma emulsionada. La lanolina anhidra y el petrolato hidrófilo son ejemplos de vehículos anhidros que absorben agua para formar emulsiones.



La base conocida como "cold cream" o crema refrescante es el prototipo de estos vehículos que son emulsiones w/o. Estas bases están constituidas por una combinación de cera de abeja-bórax como emulsificante, con aceite mineral o aceite vegetal como fase dispersante; tienen la propiedad de formar una película de aceite sobre la piel que le protege y da emolencia, seguida de la evaporación del agua, lo que produce un efecto refrescante. Al combinar los componentes de la crema refrescante con otras materias primas se pueden obtener emulsiones w/o con aspecto aceptable o relativamente no grasoso^[11-14].

Las bases de absorción poseen una consistencia elástica y buena capacidad para untarse, dificultan muy poco la respiración cutánea porque penetran bien en la piel y en tipos anhidros se pueden utilizar cuando la presencia de agua puede ocasionar problemas de estabilidad con determinados fármacos; tienen la desventaja de ser un tanto untuosas al aplicarse y difíciles de quitar de la piel, pero en menor grado que las bases hidrocarburadas. Las bases absorbentes tipo emulsión como la "cold cream" se eliminan con facilidad y no manchan la ropa^[11-14].

II.3.3. BASES HIDROSOLUBLES

Son bases solubles en agua que se preparan con mezclas de polietilenglicoles de alto y bajo peso molecular, la fórmula general de estos compuestos es $\text{HOCH}_2[\text{CH}_2\text{OCH}_2]_n\text{CH}_2\text{OH}$. Los polietilenglicoles de peso molecular menor a 600 son líquidos, a medida que su peso molecular aumenta presentan una consistencia blanda (aproximadamente hasta 1500), llegando a una consistencia sólida con aspecto de cera en aproximadamente un peso molecular de 6000^[11-14].

Los polietilenglicoles tienen la ventaja de ser anhidros, es decir, no requieren agua para su preparación, además son solubles en agua, inocuos y no irritantes. La desventaja que pueden presentar es la de obstaculizar la absorción percutánea por deshidratación del estrato córneo, ya que no son oclusivos.



Al propilenglicol y etilenglicol gelificados con carbopol o algún derivado de la celulosa, también se les considera bases hidrosolubles, éstas pueden optimizar la administración de fármacos, ya que al secarse el gel deja una película elástica no pegajosa que se adhiere bien a la piel, por lo cual son adecuados en pacientes con piel sensible a las grasas; la misma película puede proteger heridas sin afectar la respiración cutánea; como se eliminan fácilmente se utilizan en las zonas vellosas del cuerpo, además al evaporarse el agua, producen un efecto refrescante y los medicamentos se pueden liberar fácilmente de la base^[11-14].

11.3.4. BASES LAVABLES CON AGUA

Las bases removibles o lavables con agua son emulsiones del tipo aceite en agua (o/w) y que comúnmente se conocen como "cremas". Se consideran que es el tipo de base más utilizado en los productos dermatológicos. Estos vehículos pueden eliminar fácilmente de la piel y de la ropa^[12-14].

Las bases lavables con agua están constituidas por una fase oleosa o interna, una fase acuosa o continua y un agente emulsificante que puede estar en alguna o ambas fases, el agente medicinal puede incluirse en la fase acuosa u oleosa, o bien agregarse a la emulsión formada.

Por lo general, la fase acuosa de una base lavable tiene un volumen mayor que la fase oleosa; por tanto, si tomamos en cuenta esta característica y la definición farmacopéica de unguento, este tipo de base no puede clasificarse como base para dicha forma farmacéutica, ya que contiene un volumen mayor de agua que la marcada; no obstante, en términos no oficiales también se considera unguento a aquellas bases lavables o/w que contienen al principio activo disperso, reservando el término de crema a aquel medicamento que contiene a fármaco disuelto en alguna fase de la emulsión o/w^[13-15].



II.3.5 EMULSIONES

Una emulsión es un sistema disperso que contiene por lo menos dos fases líquidas no miscibles^[15].

Son sistemas termodinámicamente inestables debido al exceso de energía libre asociada a la superficie de las gotitas, para minimizarla éstas tratan de disminuir su área superficial total, por lo que tienden a unirse o fusionarse, ocasionando la destrucción de la emulsión. Para evitar este fenómeno o al menos retardarlo, se agrega al sistema un tercer componente, el agente emulsificante. Las sustancias emulsificantes permiten que estas formas farmacéuticas sean estables durante varios meses y hasta años, a pesar tener inconvenientes termodinámicos^[14-16].

Por lo tanto, las emulsiones contienen por lo menos tres componentes, la fase dispersa o discontinua, el medio dispersante o fase continua y el agente emulsificante. Una de las fases es acuosa y la otra aceitosa u oleosa. Cuando el aceite está disperso en forma de pequeñas gotas y la fase dispersante es la fase acuosa, se trata de una emulsión aceite en agua (o/w); si la fase acuosa es la dispersa y el medio dispersante es el aceite, entonces es una emulsión agua en aceite (w/o). Las emulsiones para uso tópico pueden ser o/w o w/o, aunque para que éstas puedan considerarse como unguento desde el punto de vista farmacopéico debe ser del tipo w/o con un máximo del 20% de agua. El tipo de emulsión depende del volumen de las fases y del tipo de agente emulsificante utilizado^[13-17].

II.3.5.1. AGENTES EMULSIFICANTES

El agente emulsificante es una barrera física que se pone en la interfase agua-aceite o aceite-agua de las emulsiones para reducir la posibilidad de ruptura al prevenir que las gotitas dispersas se toquen unas a otras; también facilitan la formación de la emulsión al reducir la tensión superficial en la interfase.



Los agentes emulsificantes son sustancias que tienen afinidad para ambas fases de la emulsión, ninguna de sus afinidades debe ser excesiva como para arrollar a la otra^[15-16]. Estas sustancias se clasifican de la siguiente manera.

1. Mecanismo de acción.

Los agentes emulsificantes se pueden dividir según sus características fisicoquímicas en los siguientes grupos:

1. Agentes con efecto superficie activo: Son aquellos que se adsorben en la interfase aceite-agua para formar una capa monomolecular y reducir la tensión superficial.

2. Coloides hidrofílicos: estos forman una capa multimolecular alrededor de las gotitas dispersas de aceite en las emulsiones aceite en agua.

3. Sólidos finamente dispersos: se adsorben en la interfase de los dos líquidos inmiscibles formando una película alrededor de los glóbulos dispersos^[13-16].

2. Tipos químicos

Los agentes emulsificantes también pueden clasificarse en términos de su estructura química como sólidos sintéticos, naturales y finamente dispersos.

1. Agentes emulsificantes sintéticos: se subdividen en agentes aniónicos, catiónicos y no iónicos, según la carga que posea el emulsificante o tensoactivo.

a) Aniónicos: en este grupo el ion tensoactivo lleva carga negativa. Las sales de potasio, sodio y amonio del ácido láurico y oléico son solubles en agua y son buenos emulsionantes o/w. Las sales de calcio, magnesio y aluminio de ácidos grasos, llamados jabones metálicos son insolubles en agua y dan emulsiones del tipo w/o.



b) Catiónicos: la actividad superficial de este grupo reside en el grupo catiónico o positivo. Estos compuestos tienen marcadas propiedades bactericidas; el pH de la emulsión preparada con estos agentes es de 4 a 6, lo que confiere la ventaja de que la formulación tenga un pH similar al normal de la piel.

c) No iónicos: Son tensoactivos no disociados que poseen grupos hidrófilos y lipófilos dentro de la molécula. Estos no son susceptibles a los cambios de pH ni a la presencia de electrolitos polioxietileno^[12-15]. Algunos ejemplos se dan en la tabla 1.

3. Tipos naturales

Estos agentes se extraen de fuentes animales o vegetales. Entre los de mayor demanda se encuentran la acacia, la gelatina, la lecitina y el colesterol^[12-15]. En la tabla 1 se resume la clasificación de los agentes emulsificantes y se dan ejemplos de ellos.

Tabla 1. Clasificación de agentes emulsionantes

| TIPO | TIPO DE PELICULA | EJEMPLOS |
|-----------------------------------|--------------------|--|
| Sintéticos (agentes tensoactivos) | Monomolecular | Amiónicos Jabones Laurato de potasio Estearato de trietanolamina Sulfatos Laurilsulfato de sodio Sulfatos de alquilpolioxietileno Sulfonatos Dioctilsulfonato de sodio Catiónicos Compuestos de amonio cuaternario Bromuro de cetiltrimetilamonio No iónicos Esteres alcohólicos grasos de polioxietileno Esteres de ácidos grasos de sorbitán |
| | | Naturales |
| Sólidos finamente divididos | Partículas sólidas | Arcillas coloidales Bentonita Veegum Hidróxidos metálicos |



II.3.5.2 CREMADO, SEDIMENTACIÓN Y COALESCENCIA

Al movimiento hacia la superficie de las gotitas dispersas con respecto a la fase continua se le conoce como Cremado, y al movimiento en sentido inverso, se le llama Sedimentación. Estos fenómenos se deben a la densidad de las fases, el principal problema que causan tanto el cremado como la sedimentación es la alteración de la uniformidad del producto farmacéutico^[11,14,16].

El cremado, la sedimentación y la coalescencia son problemas graves porque afectan a la homogeneidad del producto; en los primeros casos las gotas emigran hacia arriba o abajo del producto, pero mantienen su individualidad, por lo que una agitación posterior puede redispersar los glóbulos y recuperar la emulsión, aunque esto no es recomendable por el costo de reproceso. En la coalescencia, existe una fusión total de las gotitas, al haber agrupamiento de éstas (formación de flóculos) y ruptura de la película tensoactiva, se forman gotas más grandes hasta que las fases se separan definitivamente, la nueva formación de la emulsión es muy difícil o casi imposible. Estos problemas se pueden prevenir aumentando la viscosidad de la fase externa para evitar el choque entre las gotitas de la fase discontinua, disminuyendo y uniformizando el tamaño de los glóbulos dispersos y elegir un buen emulsificante y la concentración correcta de éste para que las gotas queden perfectamente recubiertas, para que de esta manera aunque las gotitas choquen unas con otras no se fusionen gracias a la barrera tensoactiva que se interpone entre ellas^[11,14,16].

II.3.5.3 CONSERVADORES

La fase acuosa de la emulsión favorece la proliferación de microorganismos, entre ellos varias especies de *Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Salmonella sp.*, estos pueden producir toxinas y ocasionar infecciones en el sitio de aplicación de las emulsiones, por lo que es importante prevenir su proliferación mediante la inclusión de un conservador a la formulación^[12,14]. Algunos de los conservadores de más uso para la preservación de emulsiones se muestran en la tabla 2.



Tabla 2. Conservadores para emulsiones

| Conservador | Concentración recomendada | Rango de pH |
|----------------------------------|---------------------------|--|
| Metilhidroxibenzoato | 0.05-0.2 | débilmente ácido |
| Propilhidroxibenzoato | 0.01-0.03 | débilmente ácido |
| Acido sórbico | 0.03-0.16 | hasta pH 6.5 máximo |
| Benzoato de sodio | 0.1-0.02 | hasta pH 6.5 máximo |
| Sales de femimercurio, Timerosal | 0.001-0.02 | débilmente ácido a débilmente alcalino |
| Bromuro de benzalcontio | 0.001-0.01 | débilmente alcalino |
| Bromuro de alconio | 0.001-0.01 | débilmente alcalino |

II.3.5.4 ANTIOXIDANTES

Las sustancias antioxidantes se agregan a la mayoría de los semisólidos para evitar anticipadamente el deterioro de las grasas presentes en la formulación. La oxidación de los componentes grasos puede provocar que el producto se vuelva tóxico, que irrite, pierda potencia, se altere la compatibilidad entre los excipientes o excipiente-principio activo, además el olor, el color, la solubilidad y estabilidad del medicamento. Algunos ejemplos de éstas sustancias se dan en la tabla 3.

Tabla 3. Antioxidantes de uso farmacéutico.

| Compuesto | Concentración en % | Observación |
|---|--------------------|---|
| Antioxidantes naturales Tocoferoles | 0.05-0.075 | Uso: grasas, aceites esenciales, vitamina A. Fisiológicamente inofensivo. |
| Ácido norhídrico guayarático | 0.01-0.025 | Uso: grasas animales, aceites esenciales, aceite de hígado de bacalao. Fisiológicamente no indiferente. |
| Antioxidantes sintéticos Ésteres del ácido ascórbico (mirisítico, palmídico, esteárico) | 0.01-0.015 | Uso: en aceites y grasas vegetales. |
| Ésteres del ácido gálico (propil-, octil-, dodecil galato) | 0.05-0.1 | Uso: especialmente en grasas animales. |
| Butilhidroxianisol (BHA) | 0.005-0.02 | Uso: principalmente en grasas animales en unión con galatos. |
| Butilhidroxitolueno (BHT) | 0.01-0.02 | Uso: principalmente en grasas animales en unión con galatos. |



II.3.5.5 MÉTODO DE FABRICACIÓN PARA UNGÜENTOS EN UNA BASE EMULSIONADA

El método general de fabricación para este tipo de bases para ungüentos consiste en un calentamiento bifásico. Los componentes de la fase oleosa se combinan y calientan a aproximadamente 75°C; por separado se calientan 5°C más arriba los constituyentes de la fase acuosa y posteriormente se combinan, agitan y enfrían hasta que la emulsión formada haya adquirido una consistencia semisólida. El principio activo se agrega en la etapa final del proceso, o bien puede incluirse en una de las fases si es que es soluble en alguna de ellas; otra opción es dispersarlo en una de las fases y después formar la emulsión^[13, 14, 16].

La razón por la cual se eleva la temperatura de las fases es garantizar que ambas permanezcan el estado líquido para lograr formar la emulsión, ya que la fase oleosa puede contener grasas o ceras que son sólidas a temperatura ambiente y por lo tanto es necesario licuarlas, pero el calentamiento muy por encima de su punto de fusión prolonga el tiempo de fabricación y desperdicia energía.

Es común calentar la fase acuosa a temperatura un poco mayor que la oleosa con la finalidad de no probar una solidificación súbita de las grasas y ceras que evite la buena homogeneidad de la emulsión; sin embargo existe la alternativa de lograr la emulsificación con la fase acuosa a temperatura ambiente bajo buenas condiciones de mezclado (velocidad y tiempo). La ventaja evidente de esta opción es el ahorro de tiempo y energía al no tener que calentar la fase acuosa^[13, 14, 16].

II.3.5.6 CONTROL DE CALIDAD

Para saber si la emulsión cumple con los parámetros de calidad requeridos, es necesario hacer pruebas cuantitativas y cualitativas que indiquen si se encuentra dentro o fuera de los límites establecidos.



Dentro de las pruebas de control calidad para emulsiones se encuentran, la determinación de sus propiedades organolépticas (color, olor y aspecto general), concentración del principio activo, consistencia, intervalo de fusión, pH, límites microbianos e irritabilidad. La realización de las pruebas de control de calidad es muy importante, ya que estas ayudan a establecer si el medicamento cumple con las características necesarias que le permitan ser agradable al paciente y sobre todo alcanzar su finalidad terapéutica^[15].

II.4 DESARROLLO FARMACÉUTICO

El Desarrollo Farmacéutico es un conjunto de actividades que se realizan dentro del conocimiento de la ciencia, la tecnología, el arte y la ética farmacéutica, y está destinado a obtener el máximo aprovechamiento del medicamento^[17].

El objetivo del Desarrollo Farmacéutico es descubrir nuevos fármacos y desarrollarlos para su aplicación innovando sistemas terapéuticos, excipientes y tecnología; así mismo, manejar fármacos, excipientes, tecnología y formas farmacéuticas o sistemas terapéuticos conocidos y aceptados para renovarlos mediante la selección, modificación o yuxtaposición de lo ya establecido con la finalidad de mejorarlo en cuanto a calidad, disponibilidad, costo, aceptabilidad, eficacia, seguridad o estabilidad; además de poder ampliar su uso y/o modo de empleo^[17].

Dentro del Desarrollo Farmacéutico se puede crear o copiar. Cuando se trata de crear, la labor comienza desde la selección de los derivados o presentaciones del fármaco con características superiores de índice terapéutico, de estabilidad o de cualquier otra naturaleza; además se deben generar mejores patrones de dosificación o indicaciones novedosas con base en la farmacocinética del principio activo y elegir formas farmacéuticas convenientes. Se deben crear fórmulas, técnicas y procesos con el objetivo de acrecentar la utilidad terapéutica y económica del medicamento^[17].



Si se ha optado por copiar productos, el conocimiento de las posibilidades técnicas del medicamento y la metodología para su desarrollo deben permitir adaptar el producto y obtenerlo con más eficacia, calidad y valor agregado con respecto al de la competencia.

Dentro de las actividades generales que se llevan a cabo en Desarrollo Farmacéutico, tanto para fármacos nuevos como para aquellos ya conocidos se encuentran los siguientes:

1. Revisión bibliográfica. Antes de comenzar el trabajo es necesario realizar una revisión referente al principio activo, así mismo de las diferentes formas farmacéuticas en que existe y los procesos de fabricación, métodos de evaluación y objetivo terapéutico. En análisis de los trabajos realizados con anterioridad permitirá evitar trastornos y pérdidas de tiempo y recursos valiosos referentes al fármaco en cuestión.

2. Preformulación. Uno de los objetivos del conocimiento farmacéutico más importantes para conseguir calidad durante el desarrollo de un medicamento es el entendimiento profundo de las propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas del ingrediente activo. Los estudios de preformulación son esenciales para este entendimiento, pues cuando se realizan en forma adecuada, colaboran para determinar el derivado o forma del fármaco y/o la forma farmacéutica que debe ser seleccionada. En la tabla 4 se muestra la información fisicoquímica típica que debe ser generada en un programa estructurado de preformulación para caracterizar al ingrediente activo de un ungüento, así como el objetivo de tales pruebas. Esta dependencia mutua puede ser explotada con inteligencia, para reducir la cantidad de material, el tiempo y el costo de la investigación, cantidad de material, el tiempo y el costo de la investigación^[17].



Tabla 4. Factores fisicoquímicos a evaluar al ingrediente activo de un ungüento durante la etapa de Preformulación del Desarrollo de Medicamentos.

| PRUEBAS/MÉTODOS | OBJETIVO |
|---|--|
| A. FUNDAMENTALES | Ayuda a determinar si el P.A. va soluble o disperso en la base |
| 1. Solubilidad (separación de fases) | |
| 2- Punto de fusión | Pureza |
| 3. Estabilidad en estado sólido y en solución | Pirólisis/hidrólisis/oxidación/fotólisis/iones metálicos. Identificación y aislamiento de degradantes. Formulación |
| B. FUNCIONALES | Formulación |
| 1. Propiedades organolépticas | |
| 2. Compatibilidad con excipientes | Selección de excipientes |

3. *Formulación y Desarrollo de procesos.* Esta etapa consiste en seleccionar los excipientes adecuados para la estructuración de la forma farmacéutica elegida con base en estudios de preformulación preliminares, análisis de la capacidad tecnológica de la empresa y definición terapéutica y mercadotecnia del medicamento. La elección general que se haga debe ser cuidadosa, considerando para cada excipiente su utilidad específica y la cantidad requerida para obtenerla, así como su empleo en diversas funciones, de modo que se reduzca la cantidad total y número requerido. Dentro de esta etapa es conveniente determinar el material de empaque del medicamento en base a la estabilidad, estética, seguridad y tecnología con que cuenta la empresa, sin dejar a un lado sus propiedades ecológicas^[19].

La tecnología que sea seleccionada para fabricar el producto debe ser acorde a la forma farmacéutica y los recursos operativos disponibles; cuando ya se ha elegido el producto que se desea obtener y su tecnología, también se debe desarrollar el proceso general de fabricación, tomando en consideración los volúmenes de venta del producto, rendimiento, manipulación del material, posibilidad de escalamiento y facilidad de control^[17].



Además, conforme se avanza en el conocimiento y la obtención del producto, es necesario realizar varias pruebas que aseguren que el producto que se está desarrollando cumpla con los atributos definidos originalmente como eficacia, seguridad, aceptación y estabilidad. En el desarrollo de formulaciones, por tanto, es necesario definir las características o especificaciones que se desean del producto, a las cuales llamaremos "variantes dependientes" y a los recursos que se tienen para obtenerlas "variables independientes". Otras variables deben permanecer fijas preestableciendo de antemano sus valores.

Con esto se hace necesario contar con un soporte analítico, ya que se deben desarrollar y validar las técnicas analíticas para realizar las pruebas necesarias que ayuden a evaluar a componentes y experimentos que se realicen¹⁷⁾.

Cabe mencionar que cada experimento que se lleve a cabo durante el desarrollo de medicamentos debe seguir una progresión de investigación científica lógica, es decir se debe diseñar un protocolo de trabajo y reproducir y controlar cada experimento para desarrollar medicamentos con calidad. La complejidad de un medicamento hace que todas las variables estén relacionadas y dependan unas de otras, pero las herramientas matemáticas pueden ayudar a identificar y analizar las variables críticas para reducir al máximo en número de experimentos necesarios para obtener el medicamento.

4. Escalamiento. Una vez establecida la fórmula se procede a elaborar lotes a nivel piloto con los siguientes objetivos:

a) Comprobar que el método desarrollado en el laboratorio puede reproducirse a una escala de mayor tamaño.

b) Descubrir operaciones que por diferentes razones sean inaplicables en la planta de fabricación.



c) Simular, evidenciar y neutralizar posibles fallas y dificultades del proceso o la fórmula.

d) Adaptar la fórmula para su producción futura a gran escala.

Por cuestiones de costo, disponibilidad y facilidad, es necesario realizar lotes en cantidad muy pequeña (lotes a nivel laboratorio) en relación con el nivel de producción normal y posteriormente se debe comprobar la veracidad de la formulación mediante un escalamiento (lote piloto) que sea de al menos el 10% del volumen que se fabricará en el lote normal de planta¹⁹. La evaluación de cada etapa del método de manufactura con sentido crítico a nivel laboratorio evitará al formulador serias dificultades para establecer las condiciones de proceso que aseguren la calidad del producto al fabricarlo a escala normal¹⁸⁻²⁰.



III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA



El acné es un grave problema dermatológico que aparece principalmente durante la pubertad, se tiene el dato general que afecta entre el 70 y 80% de todas las personas en su segunda y tercera década de vida. La complicación más común que causa esta enfermedad es el efecto psicológico profundo que ocasiona a los adolescente, especialmente si es grave, sumado a la cicatrización que deja a su paso. El acné suele combatirse, más a menudo por tratamiento tópico debido a su fácil aplicación y eficacia, ya sea por prescripción médica o por automedicación, dejando un poco atrás a las otras alternativas de tratamiento.

Los fármacos para aplicación tópica de uso más común son la tretinoína, el resorcinol, la eritromicina, el ácido salicílico y el peróxido de benzoilo. Este último hasta hace poco tiempo era el de mayor demanda y hoy en día se encuentra prácticamente fuera del mercado. Los otros fármacos son eficaces, aunque también presentan las desventajas ya mencionadas en el capítulo anterior.

El azufre no se menciona entre los fármacos de mayor uso, porque aunque se incluye en algunas formulaciones como Sastid (jabón) y Benoxil (emulsión), no se considera como el principal principio activo del medicamento, ya que se encuentra en cantidad mínima y en combinación con otros agentes terapéuticos como el ácido salicílico, triclosan, resorcinol y peróxido de benzoilo. Sin embargo, también tiene ventajas notorias como sus propiedades germicidas, antisépticas, parasitidas y acción queratolítica; debido a lo cual puede ser una excelente opción para el tratamiento del acné si se le incluye en una formulación que le ayude a ejercer sobre la piel todos los atributos mencionados.

Por lo que tomando como base estos planteamientos, se realizó la etapa de Preformulación que incluye una revisión bibliográfica sobre el azufre como principio activo, su caracterización, pruebas de estabilidad y compatibilidad con diferentes excipientes, con la información que se obtuvo se llevó a cabo la etapa Formulación del



medicamento, que específicamente fue un unguento con base tipo emulsión debido a las características de apariencia y similitud con la piel que estos vehículos tienen; el azufre es el principal y único principio activo, ya que el objetivo del trabajo fue obtenerlo en una presentación diferente a las ya existentes en el mercado (jabón y emulsión), la cual posteriormente se pueda utilizar en la terapéutica del acné.



IV. OBJETIVOS



IV.1 OBJETIVO GENERAL

Desarrollar la formulación para un Ungüento de Azufre con base tipo emulsión tomando como principio los estudios de preformulación que se realicen en una etapa previa y así obtener un medicamento que cumpla con los parámetros de calidad óptimos para esta forma farmacéutica.

IV.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Realizar una revisión bibliográfica acerca del Azufre como principio activo.
2. Llevar a cabo la etapa de preformulación del Azufre puro precipitado que incluye su caracterización física, química y fisicoquímica, su estabilidad y su compatibilidad con varios excipientes para la forma farmacéutica unguento.
3. Proponer varias formulaciones con base a los estudios de preformulación realizados.
4. Fabricar lotes a nivel laboratorio (50 g) de Azufre, unguento con las fórmulas propuestas y elegir la óptima.
5. Validar un método analítico para la cuantificación de Azufre en la forma farmacéutica unguento.
6. Establecer condiciones de proceso a nivel laboratorio (lotes de 200 g) por diseños factoriales para la formulación de Azufre, unguento.
7. Llevar a cabo un escalamiento (1:5) para obtener lotes de 1 Kg de Azufre, unguento, bajo condiciones de proceso adecuadas.



V. HIPÓTESIS



Al llevar a cabo los estudios de Preformulación para el principio activo Azufre, que incluyen su caracterización, estabilidad y compatibilidad con los excipientes adecuados, se podrá formular un unguento con base emulsionada que contenga a este fármaco como principio activo y que cumpla con los parámetros de calidad para esta forma farmacéutica.



VI. METODOLOGÍA



VI.1 MATERIAL

◆ Material de vidrio (cristalería):

- Vasos de precipitado (50 a 500 ml)
- Matraces erlenmeyer (125 a 250 ml)
- Pipetas graduadas (1 a 10 ml)
- Matraces volumétricos (50 a 2000 ml)
- Buretas (25 y 50 ml)
- Matraces de fondo plano (100 y 200 ml)
- Probetas (25 a 100 ml)
- Refrigerantes
- Agitadores
- Pesafiltros
- Desecador
- Tubos de ensayo de diferente capacidad
- Embudos de vidrio con talle corto

◆ Material vario:

- Soporte universal
- Pinzas para bureta, para tubo de ensayo y de tres dedos con nuez
- Mangueras para agua
- Gradilla

◆ Equipo:

- Placas de agitación y calentamiento (Barnstead/Thermolyne Mod SP46925)
- Hornos a 20, 40, 50 y 60°C (Cimarec 2 Oven Series 9000)
- Cámara de luz blanca



FORMULACION DE AZUFRE, UNGUENTO

- Mezclador caframo con aditamentos (Wiar-ton. Ont. Modelo Stirre Type RZR1)
- Mezclador planetario con aditamentos (Erweka. Modelo AR400 46292)

◆ Instrumentos:

- Balanza analítica (OHAUS. Serie No. 1562)
- Balanza semianalítica (Mettler PC 2000)

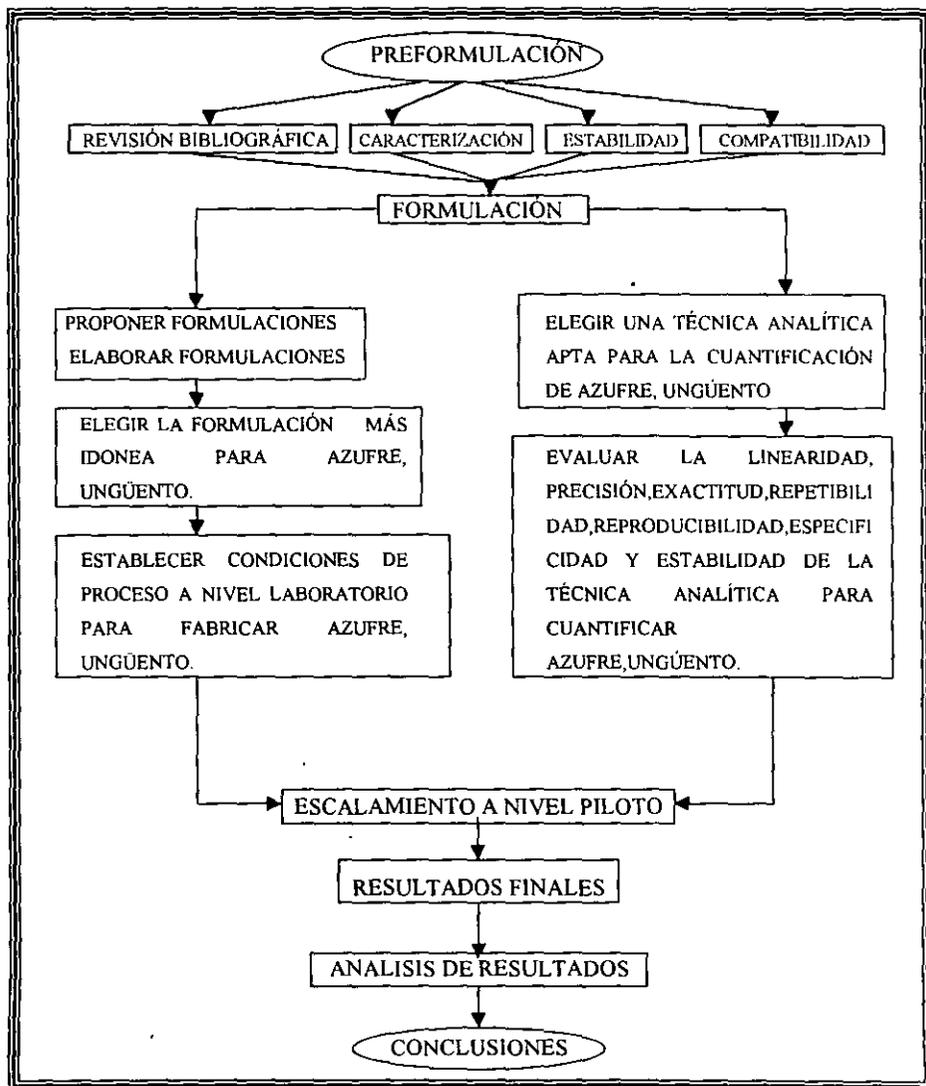
◆ Reactivos:

- Ácido clorhídrico (GR), hidróxido de sodio (GR), peróxido de hidrógeno (GR), cloruro de sodio (GR), bisulfito de sodio(RA), yoduro de potasio(RA), yodo (RA), almidón soluble(SI) , y otros que se requieran sobre marcha del trabajo experimental.
- También se requieren las siguientes materias primas, las cuales se incluyen en la fabricación de base para ungüentos tipo emulsión.
 - ◆ Alcohol cetílico
 - ◆ Span 60
 - ◆ Myrj 52
 - ◆ Carbopol 934
 - ◆ Tween 20
 - ◆ Monoestearato de glicerilo
 - ◆ Bórax
 - ◆ Carboximetilcelulosa
 - ◆ Aceite mineral
 - ◆ Aceite de sésamo
 - ◆ Aceite de oliva
 - ◆ Aceite de almendras
 - ◆ Cera blanca de abeja
 - ◆ Cera de carnauba
 - ◆ Esperma de ballena
 - ◆ Acido esteárico
 - ◆ Nipagín
 - ◆ Nipasol
 - ◆ Butilhidroxitolueno



VI.2 PROCEDIMIENTO

ESQUEMA 2. DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL.





VI.3 DESARROLLO EXPERIMENTAL

1. Preformulación

a) Revisión bibliográfica: se realizó la búsqueda bibliográfica acerca de las propiedades fisicoquímicas, estabilidad, métodos de cuantificación, actividad terapéutica y formas farmacéuticas del Azufre, principio activo que se utilizó en este trabajo y en el cual se basó parte de la fundamentación teórica de esta tesis.

b) Caracterización: en la parte experimental se realizaron las pruebas de descripción, solubilidad, punto de fusión y valoración del principio activo, por ser consideradas en este trabajo como las indispensables en la formulación de la forma farmacéutica ungüento. Las pruebas se realizaron de acuerdo a las técnicas que a continuación se describen.

- ◆ Descripción, color y olor. Estas pruebas se realizan por medio de observación visual y oliendo directamente la sustancia^[20].
- ◆ Solubilidad. Siempre que se menciona la solubilidad, se debe entender que se toma como base la temperatura de 25°C y esta propiedad se expresa en términos de cantidades aproximadas en volumen de disolvente por una parte de sustancia, bajo los siguientes límites^[9]:

Tabla 5. Límites de solubilidad.

| Solubilidad | Partes de disolvente |
|-------------------------|----------------------|
| Muy soluble | Menos de 1 |
| Fácilmente soluble | De 1 a 10 |
| Soluble | De 10 a 30 |
| Poco soluble | De 30 a 100 |
| Ligeramente soluble | De 100 a 1000 |
| Muy ligeramente soluble | De 1000 a 10 000 |
| Casi insoluble | Más de 10 000 |



- ♦ Punto de fusión (Técnica del Tubo de Thiele) Introducir una pequeña cantidad del sólido pulverizado en un tubo capilar compactándolo bien hasta el fondo de un extremo cerrado. El tubo se sujeta a un termómetro y se sumergen en un baño de aceite. Se calienta el baño rápidamente hasta llegar de 10 a 15°C debajo del punto de fusión supuesto y después de 2 a 3°C por minuto. El punto de fusión se registra como un intervalo de temperatura que cubre desde el momento en que comenzó a observar la fusión hasta que la muestra está totalmente fundida^[10]
- ♦ Valoración del principio activo. Pesar aproximadamente con exactitud 20 mg de Azufre puro precipitado y poner a hervir con 2 g de sulfito de sodio disuelto en 40 ml de agua, con un condensador a reflujo hasta que el azufre esté completamente disuelto, transferir totalmente a un matraz erlenmeyer de 250 ml y adicionar 10 ml de solución de formaldehído y 6 ml. de ácido acético, diluir a 150 ml con agua y titular con yodo 0.1 N, usando como indicador almidón soluble. Cada ml de yodo 0.1 N es equivalente a 0.003207 gramos de Azufre^[21].

c) *Estabilidad:* Para comprobar la estabilidad del Azufre, del cual se sabe posee baja reactividad por su carácter inorgánico, se sometieron varias muestras a condiciones de luz blanca, solución acuosa y temperatura, en la siguiente tabla se muestran las condiciones generales de cada una de éstas pruebas^[7].

Tabla 6. Condiciones generales de las pruebas de estabilidad para el principio activo Azufre.

| CONDICIÓN | DURACIÓN DE LA PRUEBA | TEMPERATURA | LAPSOS DE MUESTREO | FECHA DE INICIO | FECHAS DE MUESTREO |
|-----------------|-----------------------|-----------------|--------------------|-----------------|--|
| Luz blanca | 90 días | 23°C | Quincenales | 3-09-96 | 4-11-96 |
| Solución acuosa | 24 horas | 97°C | --- | 10-09-96 | 11-09-96 |
| Temperatura | 60 días | 20,40,50 y 60°C | Quincenales | 10-09-96 | 17-09-96 24-09-96 08-10-96 22-10-96 05-11-96 |



Procedimiento:

- Estabilidad a la luz blanca: se pesaron 6 muestras de aproximadamente 0.1 g y se colocaron en frascos ampula transparentes, posteriormente se metieron a la cámara de luz.
- Estabilidad en solución acuosa: se sometió al azufre a diferentes soluciones al 10%, las soluciones utilizadas para obtener las diferentes condiciones y la cantidad de azufre que se utilizó en cada una se muestra enseguida. La prueba se realizó en tubos de ensayo.

Tabla 7. Soluciones utilizadas en la prueba de estabilidad en solución acuosa del principio activo Azufre.

| Sustancia en solución | Concentración v/v | Prueba | Peso del Azufre (g) |
|------------------------|-------------------|-----------|------------------------|
| Agua | 100% | Blanco | 1) 0.1146 2) 0.1388 |
| Acido nítrico | 10% | pH ácido | 1) 0.1304 2) 0.1351 |
| Acido clorhídrico | 10% | pH ácido | 1) 0.1303 2) 0.1297 |
| Hidróxido de sodio | 10% | pH básico | 1) 0.1109 2) 0.1297 |
| Acido clorhídrico/Zinc | 10% | Reducción | 1) 0.1107 2) 0.1401 |
| Peróxido de hidrógeno | 30% | Oxidación | 1) 0.1419 2) 0.1418 |

- Estabilidad a diferentes temperaturas: Se colocaron cantidades de aproximadamente 0.1 g de Azufre en frascos ampula y se sellaron. Para cada temperatura se metieron 7 frascos. Las fechas de muestreo ya se indicaron en la Tabla 8.

El estudio no se realizó por cromatografía debido a que el Azufre es una sustancia inorgánica, por lo que el seguimiento se hizo observando si el principio activo sufría algún cambio de color o apariencia durante las pruebas.



d) *Compatibilidad:* Para esta prueba se puso en contacto al Azufre con los excipientes que se indican en la Tabla 8, esto se hizo en frascos ampula que posteriormente se sellaron, las muestras se sometieron a diferentes temperaturas (20, 40, 50 y 60°C) por 60 días, durante los cuales se realizaron análisis visuales cada semana para observar cambios en la apariencia física de las muestras.

Tabla 8. Excipientes utilizados en la prueba de compatibilidad para la formulación de Azufre, ungüento.

| Función | Excipiente | Proporción(Azufre/ Excipiente) |
|---------------------------------|---------------------------|---|
| Emulsionante | Alcohol cetílico | 1:3 |
| | Span 60 | 1:3 |
| | Myrj 52 | 1:3 |
| | Carbopol 934 | 1:4 |
| | Tween 20 | 1:1 |
| | Monoesterato de glicerilo | 1:3 |
| | Bórax | 1:3 |
| Carboximetilcelulosa (auxiliar) | 1:3 | |
| Fase oleosa | Aceite mineral | 1:1 |
| | Aceite de sésamo | 1:1 |
| | Aceite de oliva | 1:1 |
| | Aceite de almendras | 1:1 |
| Plastificante | Cera Blanca de abeja | 1:3 |
| | Cera de carnauba | 1:3 |
| | Esperma de ballena | 1:3 |
| | Ácido estéarico | 1:3 |
| Conservadores | Nipagin | 1:1 |
| | Nipazol | 1:1 |
| Antioxidante | Butilhidroxitolueno (BHT) | 1:0.5 |

2. Formulación

Con apoyo en los estudios de preformulación, se propusieron cuatro formulaciones tentativas (Tabla 9) para Azufre, ungüento, y se fabricaron lotes de 50 g de cada una por medio del proceso general que se reporta más abajo.



Tabla 9. Primeras formulaciones tentativas para Azufre, ungüento.

| COMPONENTE | FORMULACION A | FORMULACION B | FORMULACION C | FORMULACION D |
|-----------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Azufre | 1.00 g | 1.00 g | 1.00 g | 1.00 g |
| Aceite de olivo | 24.00 g | 15.00 g | 25.50 g | 15.00 g |
| Cera blanca de abeja | 2.88 g | 11.50 g | 5.00 g | --- |
| Cera de carnauba | 6.50 g | --- | --- | 11.50 g |
| Alcohol cetilico | 1.50 g | --- | --- | --- |
| Span 60 | 1.50 g | --- | --- | --- |
| BHT | 0.02 g | --- | --- | 0.02 g |
| Agua | 11.50 g | 16.50 g | 17.60 g | 15.00 g |
| Nipagin | 0.10 g | --- | --- | --- |
| Acido esteárico | --- | 1.50 g | --- | 1.50 g |
| Carboximetilcelulosa | --- | 6.00 g | --- | 4.50 g |
| Myrj 52 | --- | 0.50 g | --- | 0.50 g |
| Glicerilmonoestearato | --- | --- | 0.35 g | --- |
| Tween 20 | --- | --- | 0.55 g | --- |
| Total | 50.00g | 50.00 g | 50.00 g | 50.00 g |

**PROCESO GENERAL PARA FABRICAR LOTES DE 50 GRAMOS DE
AZUFRE, UNGÜENTO:**

- A. Verter en un vaso de precipitado de acero inoxidable de 100 ml, a los componentes de la fase oleosa y calentarlos sobre la placa de calentamiento a 70°C.
- B. Adicionar a "A", 1.00 g de Azufre poco a poco con agitación constante de _____ r.p.m.



- C. Calentar la fase acuosa con sus componentes a 75°C e incorporarlo poco a poco a "A", con agitación ininterrumpida.
- D. Enfriar el producto obtenido a cerca de 40°C sin interrumpir la agitación.
- E. Cuando ya esté el producto a temperatura ambiente, recibirlo en una bolsa de plástico perfectamente identificada con el número de lote y las condiciones de proceso empleadas en su fabricación.

Debido a los resultados que se obtuvieron, fue necesario proponer y fabricar bajo el anterior proceso otras formulaciones e ir modificando la composición de algunas de ellas, éstas y sus modificaciones se dan en la tabla 10 (pág. 50).

De las formulaciones propuestas y fabricadas se eligieron dos (G y H), se produjeron lotes de 200 g por medio del siguiente proceso general.

PROCESO PARA FABRICAR LOTES DE 200 GRAMOS DE AZUFRE. UNGÜENTO

- A. Verter en un vaso de precipitado de acero inoxidable de 200 ml, 24.0 g de cera blanca de abeja, 24.0 g de esperma de ballena, 90 g de aceite mineral, calentarlos sobre una placa de calentamiento a 70°C para fundir todos los componentes.
- B. Adicionar a "A", los 4.00 g de azufre levigado con 7 g de aceite mineral, (hacer esto con ayuda del mortero), poco a poco y con agitación constante a ____ r.p.m., lavar el residuo de azufre que quede en el mortero con el aceite mineral restante.

¹ Nota: En los espacios vacíos irán las condiciones de proceso específicas que se estén empleando para establecer las condiciones a nivel laboratorio.



Tabla 10. Segundas Formulas propuestas para la formulación de Azufre, ungüento.

| Componente | Formulación E | Form. E 1' Modificación n | Form. E 2' modificación | Formulación F | Form. F 1' modificación | Form. F 2' modificación | Formulación G | Form. G 1' modificación | Formulación H | Formulación I |
|----------------------|---------------|---------------------------|-------------------------|---------------|-------------------------|-------------------------|---------------|-------------------------|---------------|---------------|
| Azufre | 1.00 g | 1.00 g | 1.00 g | 1.00 g | 1.00 g | 1.00 g | 1.00 g | 1.00 g | 1.00 g | 1.00 g |
| Acete de oliva | 20.74 g | 19.49 g | 26.74 g | 19.99 g | 22.99 g | 21.99 g | | | --- | --- |
| Acete de sésamo | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 20.99 g | 26.74 g | --- | --- |
| Acete mineral | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 26.75 g | --- |
| Acete de almendras | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 26.74 g |
| Esperma de ballena | 6.00 g | 6.00 g | 6.00 g | 6.50 g | --- | 6.00 g | 6.00 g | 6.00 g | 6.00 g | 6.00 g |
| Cera blanca de abeja | 6.00 g | 6.00 g | 6.00 g | --- | 3.00 g | 4.00 g | 6.00 g | 6.00 g | 6.00 g | 6.00 g |
| Cera de carnauba | --- | --- | --- | 6.00 g | 6.50 g | --- | --- | --- | --- | --- |
| Alcohol cetílico | --- | --- | --- | 1.50 g | 1.50 g | --- | --- | --- | --- | --- |
| BHT | 0.01 g | 0.01 g | 0.01 g | 0.01 g | 0.01 g | 0.01 g | 0.01 g | 0.01 g | --- | 0.01 g |
| Span 60 | --- | --- | --- | 1.50 g | 1.50 g | 2.00 g | --- | --- | --- | --- |
| Agua | 16.00 g | 16.00 g | 10.00 g | 12.00 g | 13.50 g | 12.00 g | 14.50 g | 10.00 g | 10.00 g | 10.00 g |
| Borax | 0.25 g | 1.50 g | 0.25 g | 1.50 g | --- | 3.00 g | 1.50 g | 0.25 g | 0.25 g | 0.25 g |
| Total | 50.00 g | 50.00 g | 50.00 g | 50.00 g | 50.00 g | 50.00 g | 50.00 g | 50.00 g | 50.00 g | |



- C. Disolver 1.00 g de bórax en los 40 ml de agua a ____°C e incorporarlo poco a poco a "A" con agitación a ____ r.p.m.
- D. Seguir agitando el producto a ____ r.p.m. durante un tiempo de ____ minutos.
- E. Recibir el producto en un recipiente de 250 g, previamente sanitizado y etiquetado perfectamente con el número de lote y especificando las condiciones de proceso empleadas en la fabricación.

También se realizaron pruebas de control para escoger a la mejor con base en estos. Las pruebas de control fueron determinación de la apariencia, color, presencia de cuerpos extraños, del tipo de emulsión, pH, límites microbianos y penetrabilidad^[15], las pruebas se realizaron de la siguiente manera.

PRUEBAS DE CONTROL PARA AZUFRE, UNGÜENTO

- ◆ **Apariencia.** Se realiza por medio de observación visual. Extender una porción de unguento sobre un papel glassine con ayuda de una espátula; no debe ocurrir separación visible de fases, en caso de que el unguento contenga sustancias sólidas, ningún aglomerado o masas de polvo deberán observarse a simple vista^[20].
- ◆ **Color.** La prueba de color se puede realizar visualmente observando que el color esté homogéneamente distribuido dentro de todas las superficies visibles^[20].
- ◆ **Cuerpos extraños.** Fundir la forma farmacéutica en un baño de agua por el tiempo necesario y decantar la parte no soluble. Realizar la observación para detectar partículas extrañas o residuos en la forma farmacéutica^[20].



- ◆ Tipo de emulsión. Algunas gotas de una solución colorante (azul de metileno) se añaden a una muestra de la emulsión. Si la emulsión total se tiñe uniformemente, se trata de una emulsión o/w pues la fase externa sería agua. La contraprueba se hace con un colorante liposoluble, por ejemplo, con algunas gotas de una solución oleosa de Sudan III. La coloración homogénea sólo tendría lugar en el caso de emulsiones w/o pues el colorante liposoluble sólo se puede difundir en la fase oleosa continua^[11].
- ◆ Penetrabilidad. Se llena un vaso de 50 ml. (diámetro 37 a 39 mm., altura 67 a 71 mm.) con la pomada a ensayar sin calentarla cuidando de que no queden atrapadas burbujas de aire, alisándose a continuación la superficie con ayuda de una espátula, la muestra ha de guardarse al menos 16 horas a 20°C y antes de la determinación colocarse en un baño de agua a 10±1°C. Para realizar la determinación sirve una varilla de vidrio normalizada (masa 8.00 g, diámetro 4.50 mm., longitud 200 mm.), que se deja caer sobre la pomada desde 300 mm. de altura a través de un vidrio colocado verticalmente sobre la muestra (longitud 400 mm., diámetro 8 mm.) y separado 2.3 mm. de la pomada. Se calcula la profundidad de la varilla de vidrio al cabo de 5 segundos. El valor medio de los resultados de al menos tres determinaciones en la misma muestra de pomada se utiliza como base de la evaluación^[20].
- ◆ pH. En un vaso de precipitado de 100 ml. colocar 50 ml. de agua destilada, adicionar un gramo del ungüento con una espátula, dispersar el ungüento con una varilla durante dos minutos y posteriormente determinar el pH con papel indicador^[20].
- ◆ Valoración de Azufre, ungüento. Hervir cerca de 1 g de ungüento exactamente pesado con 2 g de sulfito de sodio disuelto en 40 ml. de agua, con un condensador a reflujo hasta que el azufre esté completamente disuelto. Enfriar, filtrar la solución acuosa y lavar el residuo de grasa con agua caliente; enfriar, filtrar y repetir el lavado con agua caliente.



3. Condiciones de proceso a nivel laboratorio.

Para la formulación elegida se establecieron condiciones de proceso a nivel laboratorio por medio de los diseños factoriales $2X2^{[24-26]}$ balanceados y con 3 réplicas, los cuales se presentan en el esquema 3; con ellos se estableció la temperatura de adición de la fase acuosa, velocidad y tiempo de agitación, tomando como variable crítica a la homogeneidad del producto con relación a la cantidad de principio activo. El proceso general de fabricación que se siguió para la fabricación de los lotes de 200 g es el que ya se describió con anterioridad.

A los últimos lotes fabricados a nivel laboratorio se les sometió a pruebas de estabilidad por ciclaje para hacer al estudio más comparativo y elegir correctamente las condiciones de proceso, las especificaciones de la prueba se dan enseguida.

Tabla 11. Condiciones de las pruebas de ciclaje para Azufre, ungüento.

| Duración de los ciclos | | 48 X 48 horas |
|------------------------|--|---------------|
| Número de ciclos | | 3 |
| Temperatura | | 4°C y 40°C |

4. Evaluación de los parámetros analíticos para la técnica de cuantificación de Azufre, ungüento.

Fue necesario evaluar los parámetros de linealidad, precisión, exactitud, repetibilidad, especificidad y estabilidad de la técnica analítica que se utilizó en la valoración de Azufre, ungüento, y de la cual se hace mención en la página 52 para determinar que realmente cumple con los principales requisitos analíticos. Esta parte experimental se sincronizó con la etapa anteriormente descrita.

La evaluación se realizó de la siguiente manera:



Esquema 3. Descripción de los Diseños Factoriales 2X2 utilizados en es establecimiento de las condiciones de proceso a nivel laboratorio.

| | | <u>Diseño factorial A</u> | |
|---------------------------------|-----|---------------------------------|------------------------|
| | | Temperatura de la fase acuosa | |
| | | 30°C | 70°C |
| Velocidad de agitación (r.p.m.) | 121 | Lote III Concentración | Lote IV del P.A. |
| | 131 | Lote V Concentración | Lote VI del P.A. |
| | | No. de réplicas: 3 | |
| | | <u>Diseño Factorial B</u> | |
| | | Velocidad de agitación (r.p.m.) | |
| | | 121 | 210 |
| Tiempo de Mezclado (min.) | 15 | Lote VII Concentración | Lote VIII del P. A. |
| | 30 | Lote IX Concentración | Lote X del P. A. |
| | | No. de réplicas: 3 | |



agua y se titularon con yodo 0.1 N, usando como indicador almidón soluble. Se llevaron a cabo los cálculos correspondientes.

- c) Linearidad del método: Se pesaron placebos de un gramo a los cuales se les adicionó una cantidad exactamente pesada y lo más cercana posible al 90, 100 y 110 % de la concentración del principio activo en la formulación y se procedieron a cuantificar según la técnica analítica para Azufre ungüento, la cual se cita en la página 52. El análisis se realizó por triplicado y las concentraciones exactas que se utilizaron se dan en la siguiente tabla.

Tabla 13 Concentraciones de Azufre empleadas en la evaluación de la Linearidad del método

| Cantidad adicionada (mg) | | |
|--------------------------|------|------|
| 90% | 100% | 110% |
| 18.3 | 20.2 | 22.1 |
| 18.1 | 20.0 | 22.3 |
| 18.4 | 20.4 | 22.1 |

- d) Exactitud y repetibilidad al 100%: Se utilizaron 6 placebos de 1 g, a los cuales se les adicionó aproximadamente con exactitud la cantidad que corresponde al 100% de la concentración de Azufre en el ungüento (20 mg/g) y se analizaron todos siguiendo al pie de la letra la técnica analítica bajo las mismas condiciones ambientales. Las concentraciones exactas se muestran en la tabla 14.

Tabla 14. Cantidades de Azufre agregadas a los placebos en la evaluación de exactitud y repetibilidad

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Cantidad agregada (mg) | 20.11 | 20.23 | 20.13 | 20.15 | 20.33 | 20.42 |



- e) Reproducibilidad: se preparó una muestra homogénea del medicamento cuyo concentración exacta fue de 10.75 mg/g de ungüento, y se analizó por 2 analistas diferentes en dos días diferentes y por triplicado, siguiendo fielmente la técnica analítica que se evaluó.
- f) Especificidad para métodos de control de calidad: este parámetro se evaluó con la finalidad de confirmar que el método desarrollado es capaz de cuantificar la sustancia de interés sin que exista interferencia por parte de otras sustancias presentes. Para evaluar este parámetro se analizaron 3 muestras de 1 g de placebo con la técnica por determinar, la cual se describe en la página 52.
- g) Estabilidad de la muestra analítica: se analizó nueve veces la solución utilizada en la precisión del sistema. Tanto a las 24 como a las 48 horas después de permanecer almacenada a temperatura ambiente, también se analizó una muestra de la misma sometida por 24 horas a refrigeración².

5. Escalamiento.

Se llevó a cabo el escalamiento (1:5) del proceso de la formulación para obtener lotes piloto de 1000g, se fabricaron 4 lotes cuyas condiciones de proceso se modificaron según los resultados del control de calidad que se iban obteniendo en cada uno. Las condiciones de proceso que se utilizaron para la producción del lote con mejores características sirvieron para general una orden de trabajo para la producción de Azufre ungüento a nivel piloto.



VII. RESULTADOS



1. Preformulación

- *Revisión bibliográfica sobre el Azufre (monografía)*

Tabla 15. Monografía parcial principio activo Azufre, características de mayor importancia para la formulación de Azufre, unguento.

| Parámetro | Límite |
|-----------------|--|
| Descripción | Polvo muy fino amarillo pálido, amorfo o microcristalino; inodoro. |
| Solubilidad | Muy soluble en disulfuro de carbono, ligeramente soluble en aceite de olivo, muy ligeramente soluble en alcohol, casi insoluble en agua. |
| Rango de fusión | De 94 a 120°C |
| Rango de pureza | Contiene no menos del 99.5 por ciento y no más del 100.5 por ciento de azufre |

- Caracterización del principio activo: los resultados de la caracterización se muestran en la tabla 16.

Tabla 16. Resultados de la caracterización del Azufre.

| Prueba | Resultado | |
|-----------------|--|---|
| Descripción | El Azufre es un polvo fino, color amarillo con olor ligero. | |
| Solubilidad | Disolvente Agua..... Disulfuro de carbono..... Alcohol al 85%..... Alcohol al 96%..... Aceite de oliva..... | Observación Insoluble Soluble Insoluble Insoluble Poco soluble |
| Punto de fusión | De 120 a 122°C | |
| Valoración | De 99.60 al 99.64 por ciento | |



- **Estabilidad:** los resultados de estabilidad del Azufre a diferentes condiciones de temperatura, luz y solución acuosa, se dan en las siguientes tablas.

Tabla 17. Resultados de Estabilidad del Azufre a diferentes temperaturas.

| Temperatura (°C) | Resultado |
|------------------|------------|
| 20 | Sin cambio |
| 40 | Sin cambio |
| 50 | Sin cambio |
| 60 | Sin cambio |

Tabla 18. Resultados de la Estabilidad del Azufre frente a la luz blanca

| Muestreo (días) | Observación |
|-----------------|-------------|
| 15 | Sin cambio |
| 30 | Sin cambio |
| 45 | Sin cambio |
| 60 | Sin cambio |
| 75 | Sin cambio |
| 90 | Sin cambio |

Tabla 19. Estabilidad del Azufre en solución acuosa. Duración de la prueba: 24 horas.

| Sustancia en solución | Concentración v/v | Prueba | Observaciones |
|------------------------|-------------------|-----------|---|
| Agua | 100% | Blanco | Sin cambio físico |
| Acido nítrico | 10% | pH ácido | Sin cambio físico |
| Acido clorhídrico | 10% | pH ácido | Sin cambio físico |
| Hidróxido de sodio | 10% | pH básico | Después de 1 hora cambio a color anaranjado |
| Acido clorhídrico/Zinc | 10%/1g | Reducción | Ligera producción de ácido sulfhídrico |
| Peróxido de hidrógeno | 30% | Oxidación | Sin cambio físico |



- Compatibilidad: los excipientes que se probaron en este ensayo, así como la proporción y el resultado de dicho ensayo se muestran en la tabla 20.

Tabla 20. Resultados de las pruebas de compatibilidad Azufre-Excipiente

| Función | Excipiente | Compatible(-) No Compatible(+) |
|---------------|---------------------------|-----------------------------------|
| Emulsionante | Alcohol cetílico | - |
| | Span 60 | - |
| | Myrj 52 | - |
| | Carbopol 934 | - |
| | Tween 20 | - |
| | Monoesterato de glicerilo | - |
| | Bórax | - |
| | Carboximetilcelulosa | - |
| Aceite | Aceite mineral | - |
| | Aceite de sésamo | - |
| | Aceite de oliva | - |
| | Aceite de almendras | - |
| Plastificante | Cera Blanca de abeja | - |
| | Cera de carnauba | - |
| | Esperma de ballena | - |
| | Ácido estéarico | - |
| Conservadores | Nipagin | - |
| | Nipasol | - |
| Antioxidante | Butilhidroxitolueno (BHT) | - |



2. Formulación

Las características de las primeras formulaciones que se propusieron y fabricaron, se resumen en la tabla 21.

Tabla 21 Características de las formulaciones A a D.

| | FORMULACION A | FORMULACION B | FORMULACION C | FORMULACION D |
|-----------------|---|---|---|---|
| Características | El producto que se obtuvo era una emulsión que se endureció después e una semana. | Al momento de dejar enfriar el producto hubo separación de fases. | Al momento de que se enfrió la emulsión hubo separación de fases. | Al momento de dejar enfriar el producto hubo separación de fases. |

Las características de las formulaciones que se fabricaron después de las anteriores (descritas en la tabla 10), así como sus modificaciones se exponen en la tabla 22

Tabla 22. Características de las formulaciones E a I. También se muestran las modificaciones que se realizaron en cada caso.

| FORMULACION | CARACTERÍSTICAS |
|-------------------------|---|
| E. | Al enfriarse el producto hubo separación de fases. |
| E. Primera modificación | Al enfriarse el producto se rompió la emulsión. |
| E. Segunda modificación | Se obtuvo un producto de consistencia dura. |
| F. | Se obtuvo un producto de consistencia dura y aspecto grumoso. |
| F. Primera modificación | Al enfriar el producto se rompió la emulsión. |
| F. Segunda modificación | Se obtuvo un producto con aspecto grumoso y apariencia poco homogénea. |
| G. | La emulsión se formó de momento, pero al enfriarse hubo separación de fases. |
| G. Primera modificación | Se obtuvo una emulsión con aspecto agradable, pero un tanto grumosa. |
| H. | Se formó un producto con aspecto semejante al de una crema y con aspecto homogéneo. |
| I. | Se obtuvo un ungüento de consistencia dura y aspecto poco homogéneo. |



Las Formulaciones elegidas de todas las anteriores fueron G y H, las cantidades ajustadas para producir un lote de 200 g, así como los resultados de las pruebas de calidad que se realizaron a los lotes que se fabricaron a esta escala (nivel laboratorio) se dan en las tablas 23 y 24 respectivamente.

Tabla 23. Ajuste de la fórmula para producir un lote de 200 g de las formulaciones G y H

| Componente | Cantidad (g) | Formulación G | Formulación H |
|----------------------|--------------|---------------|---------------|
| Esperma de ballena | 24.00 | ✓ | ✓ |
| Cera blanca de abeja | 24.00 | ✓ | ✓ |
| Aceite mineral | 107.00 | ✓ | --- |
| Aceite de sésamo | 106.00 | --- | ✓ |
| BHT | 1.00 | --- | ✓ |
| Agua | 40.00 | ✓ | ✓ |
| Bórax | 1.00 | ✓ | ✓ |
| Azufre | 4.00 | ✓ | ✓ |
| Total | | 200 g | 200 g |

Tabla 24. Resultado de las pruebas de control realizadas a los lotes I y II.

| Prueba | Formulación G (Lote I) | Formulación H (lote II) |
|-----------------------------|---|---|
| Apariencia | Untuosa, sin separación visible de fases, presenta pequeños grumos. | Levemente untuosa, sin separación visible de fases, libre de grumos |
| Color | Ligeramente anaranjado | Ligeramente amarillento |
| Cuerpos extraños | Libre de cuerpos extraños | Libre de cuerpos extraños |
| Tipo de emulsión | Agua en aceite | Agua en aceite |
| Intervalo de fusión (°C) | 40-41 | 43-48 |
| Penetrabilidad (mm) | 12 | 13 |
| pH | 8 | 8 |
| Límites microbianos | 39 UFC | 42 UFC |
| Concentración del P. A. (%) | 87.5 y 92.7 | 95.8 y 97.2 |



3. Condiciones de proceso.

Gracias a estos resultados se pudo saber que la formulación más aceptable es la formulación H, por lo que se procedió a establecer las condiciones de proceso a nivel laboratorio para tal formulación.

Los diseños factoriales que se plantearon y el tratamiento estadístico se realizó para obtener las condiciones de proceso se muestran enseguida. En las celdas de cada cruce de factores se dan los resultados que se obtuvieron de la variable crítica (concentración de principio activo).

Diseño factorial A

| | | Temperatura de la fase acuosa | |
|------------------------------------|-------|-------------------------------|---------|
| | | 30°C | 70°C |
| Velocidad de agitación (r.p.m.) | 121 | Lote III | Lote IV |
| | | 99.7% | 96.9% |
| | | 98.2% | 97.3% |
| | 131 | 99.6% | 99.5% |
| | | Lote V | Lote VI |
| | | 98.7% | 99.6% |
| 100.1% | 97.8% | | |
| 99.6% | 99.8% | | |

Contraste de hipótesis:

- 1) H_0 : La velocidad de agitación utilizada no tiene efecto sobre la homogeneidad del principio activo.



Diseño Factorial B

Velocidad de agitación (r.p.m.)

121

210

| | | | |
|----|---------------------------|----------|-----------|
| | | Lote VII | Lote VIII |
| 15 | Tiempo de Mezclado (min.) | 95.9% | 99.1% |
| | | 98.6% | 98.2% |
| | | 96.9% | 98.0% |
| 30 | | Lote IX | Lote X |
| | | 98.8% | 99.3% |
| | | 100.2% | 98.8% |
| | | 99.3% | 97.9% |

Contraste de Hipótesis:

1) Ho: El tiempo de mezclado utilizado no tiene efecto sobre la homogeneidad del principio activo.

Ha: El tiempo de mezclado utilizado tiene efecto sobre la homogeneidad del principio activo.

2) Ho: La velocidad de agitación no afecta la homogeneidad del producto respecto al principio activo.

Ha: La velocidad de agitación afecta la homogeneidad del producto respecto al principio activo.

Criterio de aceptación: Ho se rechaza cuando $F_{cal} > F_{tablas}$



Tabla 26 Análisis de varianza para el diseño factorial B.

| Fuente de variación | Sumas de cuadrados | Grados de libertad | Media de cuadrados | F calculada | F tablas |
|------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------|----------|
| Tiempo | 4.6875 | 1 | 4.6875 | 5.98 | 7.57 |
| Velocidad de agitación | 0.2408 | 1 | 0.2408 | 0.30 | 7.57 |
| Error | 6.2708 | 8 | 0.7838 | | |

En virtud de que la $F_{calc} < F_{tablas}$ las H_0 se aceptan, por lo tanto la velocidad de agitación y el tiempo de mezclado utilizados en este caso no afectan la homogeneidad del medicamento en cuanto a la concentración del principio activo.

Los resultados del resto de las pruebas de control de los lotes fabricados según las condiciones de proceso que se dan en los diseños factoriales se dan en la tabla 27.

Tabla 27 Resultados de las Pruebas de Control de Calidad para Azufre, ungüento (lotes III a X)

| Prueba | Lote III | Lote IV | Lote V | Lote VI | Lote VII | Lote VIII | Lote IX | Lote X |
|-----------------------|--|-----------------------------|--|-----------------------------|--|-----------------------------|--|-----------------------------|
| Apariencia | Untuosa, no presenta grumos y sin separación visible de fases. | | Untuosa, no presenta grumos y sin separación visible de fases. | | Untuosa, no presenta grumos y sin separación visible de fases. | | Untuosa, no presenta grumos y sin separación visible de fases. | |
| Color | Levemente amarillo | | Levemente amarillo | | Levemente amarillo | | Levemente amarillo | |
| Cuerpos extraños | Ausente de cuerpos extraños | Ausente de cuerpos extraños | Ausente de cuerpos extraños | Ausente de cuerpos extraños | Ausente de cuerpos extraños | Ausente de cuerpos extraños | Ausente de cuerpos extraños | Ausente de cuerpos extraños |
| Tipo de emulsión | w/o | w/o | w/o | w/o | w/o | w/o | w/o | w/o |
| pH | 7 | 6 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 |
| Índice penetrométrico | 12 | 13 | 12 | 12 | 13 | 13 | 12 | 13 |
| Límites microbianos | 35 UFC | 41 UFC | 38 UFC | 33 UFC | 52 UFC | 43 UFC | 37 UFC | 49 UFC |



Los lotes VII a X fueron sometidos a una prueba de estabilidad por ciclaje bajo las que se dan en la tabla 28; los resultados que se obtuvieron se dan en la misma.

Tabla 28. Condiciones y resultados de la prueba de ciclaje para los lotes VII a X

| Duración de los ciclos | | 48 X 48 horas |
|-------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| Número de ciclos | 3 | |
| Temperatura | 4°C y 40°C | |
| Observaciones. Lote VII. | Sin cambios aparentes | |
| Observaciones. Lote VIII. | Sin cambios aparentes | |
| Observaciones. Lote IX. | Gotas de agua sobre la superficie. | |
| Observaciones. Lote X. | Gotas de agua sobre la superficie. | |

Por los resultados obtenidos en los diseños factoriales y en la prueba de ciclaje, se plantearon como condiciones de proceso a nivel laboratorio más idóneas para la elaboración de Azufre, ungüento; éstas son las siguientes:

Tabla 29. Condiciones de laboratorio para la elaboración de lotes tamaño laboratorio (200 g) de Azufre, ungüento.

| Variable | Especificación |
|--|-----------------------|
| Temperatura de adición de la fase acuosa | 30°C |
| Velocidad de agitación | 210 r.p.m. |
| Tiempo de agitación | 15 minutos |



FORMULACION DE AZUFRE, UNGUENTO

4. Evaluación de Parámetros analíticos

- *Linealidad del sistema.*

Tabla 30. Resultados de la linealidad del sistema.

| Concentración en mg a partir de la solución patrón | ml de lodo gastados | |
|--|---------------------|------|
| | 1 | 2 |
| $x_1=14$ | 8.4 | 8.5 |
| $x_2=18$ | 10.8 | 10.8 |
| $x_3=20$ | 12.2 | 11.9 |
| $x_4=22$ | 13.1 | 12.2 |
| $x_5=26$ | 15.6 | 15.7 |
| Límite de criterio | valor obtenido | |
| $CV \leq 1.5\%$ | 0.74% | |
| $r \geq 0.99$ | $r=0.9973$ | |
| $r^2 \geq 0.98$ | $r^2=0.9986$ | |

- *Precisión del sistema.*

En la evaluación de la precisión del sistema se obtuvieron los resultados que se encuentran en la tabla 31

Tabla 31. Resultados de la precisión del sistema.

| $y_1=10.38$ mg/ml | $y_2=20.39$ mg/ml | $y_3=20.38$ mg/ml | $y_4=20.37$ mg/ml | $y_5=20.39$ mg/ml | $y_6=20.37$ mg/ml |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| CV límite | $\leq 1.5\%$ | | | | |
| CV obtenido | 0.043% | | | | |

FORMULACION DE AZUFRE, UNGUENTO



- *Linealidad del método.*

Las cantidades adicionadas y recuperadas de los placebos se dan en la tabla 32, así mismo los resultados estadísticos que se obtuvieron.

Tabla 32. Resultados de lineandad del método.

| Cantidad adicionada (mg) | | | Cantidad recuperada (mg) | | |
|--------------------------|------|------|--------------------------|-------|-------|
| 90% | 100% | 110% | 90% | 100% | 110% |
| 18.3 | 20.2 | 22.1 | 18.27 | 20.16 | 22.07 |
| 18.1 | 20.0 | 22.3 | 18.08 | 19.98 | 22.28 |
| 18.4 | 20.4 | 22.1 | 18.36 | 20.34 | 22.06 |
| Límites | | | Valor obtenido | | |
| m \pm 1 | | | 0.999 | | |
| b \pm 0 | | | -0.01 | | |
| r ² > 0.98 | | | 0.999 | | |
| % recuperado (98 a 102%) | | | 99.8% | | |
| CV < 2% | | | 0.0755 | | |

- *Reproducibilidad*

Los resultados obtenidos por cada analista y el criterio estadístico que se obtuvo se dan a continuación.

Tabla 33. Resultados de la evaluación de la reproducibilidad de la técnica analítica.

| | Analista 1 | Analista 2 |
|---------------------|------------|---------------------|
| Día 1 | 20.72 | 20.76 |
| | 20.74 | 20.74 |
| | 20.72 | 20.74 |
| Día 2 | 20.72 | 20.72 |
| | 20.75 | 20.74 |
| | 20.77 | 20.74 |
| CV limite \geq 3% | | CV obtenido = 0.79% |

FORMULACION DE AZUFRE, UNGUENTO



- *Exactitud y repetibilidad al 100%.*

Las cantidades de principio activo que fueron añadidas a los placebos, la cantidad y el porcentaje recuperado se presentan en la tabla 34, así mismo los límites de cada criterio evaluado y el valor obtenido de éstos.

Tabla 34. Resultados de la evaluación de exactitud y repetibilidad al 100% del método analítico.

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|--------------------------|---------------------------------------|-------|-------|------------|-------|-------|
| Cantidad adicionada (mg) | 20.11 | 20.23 | 20.13 | 20.15 | 20.33 | 20.42 |
| Cantidad recuperada (mg) | 20.07 | 20.19 | 20.07 | 20.12 | 20.29 | 20.36 |
| % Recuperado | 99.80 | 99.80 | 99.70 | 99.85 | 99.80 | 99.70 |
| Límites | % recuperado promedio: del 97 al 103% | | | CV ≤ 2% | | |
| Valores obtenidos | 99.77% | | | CV= 0.9613 | | |

- *Estabilidad de la muestra analítica.*

Los resultados que se obtuvieron al evaluar el parámetro de estabilidad de la muestra analítica que se utilizó para cuantificar en principio activo se dan en la tabla 35.

Tabla 35. Resultados de la estabilidad de la muestra analítica.

| Determinación inicial (mg) | TA/24 hrs. (mg) | TA/72 hrs. (mg) | Refrig/24 hrs. (mg) |
|---|-------------------|-----------------|---------------------|
| 20.37 | 20.32 | 20.34 | 20.32 |
| 20.39 | 20.33 | 20.32 | 20.35 |
| 20.39 | 20.33 | 20.34 | 20.35 |
| Límite: El IC incluye el valor 0. | IC=-10.36 a 10.70 | -10.68 a 10.38 | -10.66 a 10.40 |
| Límite: magnitud del efecto entre 98 a 102% | 99.80% | 99.81% | 99.81% |



- *Especificidad para métodos de Control de calidad.*

Se demostró que el método es específico para la cuantificación de Azufre en la forma farmacéutica unguento, ya que los excipientes no mostraron respuesta al analizar el placebo con la técnica evaluada.

Debido a que todos los criterios que se utilizaron para evaluar los parámetros analíticos de la técnica reportada en la British Pharmacopoeia^[20] se encuentran dentro de los límites reportados en la Guía Oficial de Validación, se puede asegurar que la técnica cumple con los requisitos necesarios para ser utilizada como ensayo analítico.

5. Escalamiento

Se llevó a cabo el escalamiento a nivel piloto 1X5, el tamaño de los lotes fue de 1000 g, el equipo que se utilizó fue un mezclador planetario y las condiciones de proceso específicas que se utilizaron para fabricar cada uno de los cuatro lotes, así como el resultado de las pruebas de control se muestran en la tabla 36.

Tabla 36. Condiciones de proceso a nivel piloto y resultado de las pruebas de control de calidad de los lotes fabricados.

| Condiciones de proceso o prueba | Lote XI | Lote XII | Lote XIII | Lote XIV |
|------------------------------------|---------|----------|-----------|----------|
| Temperatura de la fase acuosa(°C) | 30 | 30 | 30 | 30 |
| Temperatura de la fase oleosa (°C) | 70 | 70 | 70 | 70 |
| Velocidad de agitación (r.p.m.) | 48 | 48 | 35 | 60 |
| Tiempo de agitación (min.) | 15 | 50 | 70 | 50 |



FORMULACION DE AZUFRE, UNGUENTO

Continuación tabla 36

| | | | | |
|--------------------------|--|---|--|---|
| Apariencia | Aspecto levemente grumoso | Aspecto liso, homogéneo, sin separación aparente de fases | Aspecto que señala una consistencia dura, sin separación aparente de fases | Aspecto liso, homogéneo, sin separación aparente de fases |
| Color | Amarillento | Amarillento | Amarillento | Amarillento |
| Cuerpos extraños | Libre de cuerpos extraños | Libre de cuerpos extraños | Libre de cuerpos extraños | Libre de cuerpos extraños |
| Intervalo de fusión (°C) | 43-45 | 44-46 | 45-47 | 44-47 |
| Penetrabilidad (mm) | 14 | 12 | 9 | 9 |
| pH | 6 | 6 | 7 | 6 |
| Valoración (% de P.A.) | 97.8 a 98.2 | 97.1 a 98.6 | 96.5 a 98.4 | 97.0 a 98.3 |
| Otras observaciones | Al frotar la emulsión toma un aspecto liso | El aspecto es muy aceptable | ---- | A las 24 de su fabricación se formaron gotas en la superficie |

Con base en todos los resultados que se obtuvieron se generó la siguiente orden de trabajo para la fabricación de Azufre, ungüento.

FORMULACION DE AZUFRE, UNGUENTO



ORDEN DE TRABAJO PARA LA FABRICACIÓN DE AZUFRE, UNGÜENTO.

FÓRMULA UNITARIA

| Materia prima | Cantidad en g |
|----------------------|---------------|
| Azufre | 2.0 |
| Esperma de ballena | 12.0 g |
| Cera blanca de abeja | 12.0 g |
| Aceite mineral | 53.5 g |
| Bórax | 0.5 g |
| Agua destilada | 20.0 g |
| Total | 100.0 g |

- **Equipo:**

Mezclador planetario con agitador de globo (Erweka. Modelo AR400 46292).

Placa de calentamiento

Balanza semianalítica (Mettler PC 2000)

Placas de agitación y calentamiento (Barnstead/Thermolyne Mod SP46925)

- **Material:**

Termómetro de -10 a 100°C

Vaso de acero inoxidable de 250 ml

Mortero con pistilo

Vaso de precipitado de 100 ml



FORMULACION DE AZUFRE, UNGUENTO

9. Realizar las pruebas de control de calidad para Azufre, unguento.

10. Acondicionar el producto en envases de plástico de 50 g sanitizados y etiquetados, en caso de que el lote cumpla con las especificaciones de calidad correspondiente.

Tabla 37. Pruebas de control de calidad para Azufre, unguento.

| PRUEBA | LIMITE | RESULTADO |
|--------------------------------|--|-----------|
| Apariencia | Aspecto liso, homogéneo, sin separación aparente de fases. | |
| Color | Ligeramente amarillo | |
| Cuerpos extraños | El producto debe estar libre de cuerpos extraños. | |
| Penetrabilidad (mm) | 11-14 | |
| Límites microbianos | Hasta 100 UFC | |
| pH | 6 a 7 | |
| Valoración de Principio activo | 95 al 105% | |



VIII. ANÁLISIS DE RESULTADOS



FORMULACION DE AZUFRE, UNGUENTO

Por otra parte, las características de la formulación que se eligió pueden ayudar a la eficacia terapéutica del medicamento, ya que el aceite mineral es una sustancia no comedogénica^[21] y tiene la capacidad de dejar una capa protectora emoliente que puede evitar la resequedad que tiende a ocasionar el principio activo, mientras que el ácido bórico, sustancia derivada de la reacción del bórax con los ácidos grasos de la cera blanca de abeja^[15] tiene la capacidad de ejercer un efecto astringente^[22], además al evaporarse el agua presente en la formulación puede ejercer un efecto refrescante sobre la piel. Tales características deben de ser comprobadas "in vivo" en la etapa de Desarrollo subsecuente a la Formulación (Fase clínica), por lo que por el momento no se puede afirmar nada de lo que anteriormente se ha mencionado.

También es importante resaltar que el papel del Formador de Medicamentos no sólo es crear, sino también es copiar, optimizar y aprovechar cosas ya establecidas que tal vez se consideren del pasado. En este caso se retomó parte de la formulación de una antigua base para crema limpiadora de poco uso actual, pero que al combinarse con el Azufre que es un principio activo de escaso empleo se logró obtener una formulación diferente a las ya existentes en el mercado, la cual puede tener ventajas terapéuticas y económicas sobre las ya existentes si se hace algún estudio comparativo.

En la etapa donde establecieron las condiciones de proceso a nivel laboratorio, fue de gran importancia el diseño factorial^[23-25], ya que aunque éste pudo haber sido más completo empleando un mayor número de niveles, los resultados que se obtuvieron fueron suficientes para que posteriormente se logaran determinar fácilmente las fallas de proceso al momento de realizar el escalamiento.

Con el análisis de varianza se pudo comprobar que la temperatura de adición de la fase acuosa no altera la homogeneidad del producto, siempre y cuando se cuenten con buenas condiciones de mezclado, además es importante recalcar que esta alternativa ayuda a ahorrar tiempo y energía en el proceso de fabricación.



Los resultados que se obtuvieron a partir de los lotes fabricados bajo las condiciones del diseño factorial tuvieron un amplio soporte en la técnica analítica la cual cumplió con los límites marcados en la literatura, por lo que se puede afirmar que el método analítico para la cuantificación de Azufre, unguento es confiable.

Es importante mencionar que las pruebas de ciclaje también fueron decisivas para elegir las condiciones óptimas de proceso a nivel laboratorio, ya que las pruebas de control que se efectuaron a los lotes del segundo diseño factorial señalaban gran similitud entre los lotes desde el punto de vista físico, pero esta prueba permitió distinguir a dichos lotes desde el punto de vista termodinámico, ya que se presentó lagrimeo en algunos lotes (IX y X), lo que permitió establecer las condiciones de proceso óptimas para obtener un producto estable.

Es importante recalcar que con la ayuda de las condiciones de proceso que se establecieron a nivel laboratorio fue más fácil la etapa de escalamiento, ya que al momento de observar que uno de los lotes presentaba grumosidad (lote XI) se determinó con base en resultados anteriores que era necesario aumentar el tiempo de agitación; el lote XIV presentó lagrimeo, lo cual permitió intuir que era termodinámicamente inestable, esto se atribuye como consecuencia de la alta velocidad de agitación que permite la formación de gotas más pequeñas que poseen un exceso de energía libre asociada a la superficie de éstas^[13], las gotitas dispersas tratan de unirse y de esta manera reducir la superficie total produciendo la ruptura de la emulsión. Por tanto se determinó que las condiciones de proceso más aptas para fabricar lotes tamaño piloto son aquellas cuya velocidad y tiempo de agitación corresponden a las de un lote fabricado con un tiempo y velocidad de agitación menor a los utilizados en la fabricación del lote que presentó la alteración, tales condiciones las presenta el lote XII, por lo que sirvieron para generar la orden de trabajo reportada para la fabricación de 1 Kg de Azufre, unguento.



IX. CONCLUSIONES

FORMULACION DE AZUFRE, UNGUENTO



De todo lo anterior se concluye que los objetivos planteados fueron alcanzados en su totalidad, logrando obtener una formulación óptima para Azufre, unguento con una calidad aceptable y las condiciones de proceso adecuadas para obtener un lote de 1 kg del medicamento, todo con base en estudios de preformulación, previo establecimiento de condiciones de proceso a nivel laboratorio y evaluación de parámetros analíticos críticos que avalar la correcta cuantificación del principio activo en la forma farmacéutica



X. SUGERENCIAS

FORMULACION DE AZUFRE, UNGUENTO



- Se sugiere utilizar la orden de fabricación generada en este trabajo para la producción de Azufre, ungüento en el Módulo de tecnología Farmacéutica II.
- Realizar la prueba de pH con ayuda del potenciómetro, ya que esta es más confiable que la empleada en este trabajo.
- Optimizar las condiciones de proceso a nivel piloto y de ser posible calificar el equipo que se utiliza como primer paso hacia la validación general del proceso.
- Realizar estudios de estabilidad acelerados para calcular el periodo de caducidad de Azufre, ungüento para corroborar la estabilidad del medicamento.
- Buscar el material de empaque más conveniente para la conservación del medicamento.
- Iniciar la etapa clínica del Desarrollo de Mediamentos, iniciando por realizar pruebas de irritabilidad para la formulación.



XI. APÉNDICES



APÉNDICE A

CALIBRACIÓN DEL MATERIAL VOLUMÉTRICO

Calibración de buretas.

Una bureta debe estar absolutamente limpia para que se descargue bien y la llave debe tener una lubricación apropiada. La bureta se llena con agua y se prueba para saber si existe alguna fuga, se descarga un poco y se hace la lectura hasta 0.01 ml más cercano y después se repite la lectura cuando hayan transcurrido por lo menos 5 minutos. No debe haber ocurrido ningún cambio. Durante el periodo de espera se pesa un matraz Erlenmeyer con tapón de 125 ml (u otro recipiente adecuado) registrando su peso hasta el miligramo más cercano.

Se llena la bureta con agua destilada a la temperatura del laboratorio, la cual se mide y se registra. Luego se sacan las burbujas de aire de la punta de la bureta abriendo la llave por completo para permitir un flujo rápido. Enseguida se saca el agua más lentamente hasta que el menisco llegue a la marca cero en la bureta o quede ligeramente debajo de ella. Después de realizar esto se lee la bureta hasta 0.01 ml más cercano y se registra esta lectura "inicial". Cualquier gota que quede colando de la punta de la bureta se elimina tocando la punta de la bureta con un vaso. Posteriormente se sacan cerca de 10 ml de agua de la bureta descargándolos dentro del matraz pesado. La unto de la bureta debe quedar adentro de la boca del matraz, teniendo cuidado de que no salpique. Cuello del matraz en donde se coloca el tapón nunca debe mojarse. El matraz se tapa rápido. Después de dejar que drene el agua de la bureta se registra la lectura "final". Ahora se pesa el matraz tapado, tomando en cuenta hasta el miligramo más cercano y se registra el peso^[27-29].

FORMULACION DE AZUFRE, UNGUENTO



El siguiente paso es volver a llenar la bureta para obtener otra lectura inicial. Se sacan cerca de 10 ml en el matraz, se obtiene la lectura final y se vuelve a pesar el matraz. Nótese que la bureta se calibra en intervalos de 10 ml, pero comenzando cada vez en una lectura inicial cerca del cero, ya que las titulaciones por lo general las comenzamos en este punto.

El proceso se repite para los volúmenes de 30, 40 y 50 ml. Para cada intervalo de calibración, el peso del agua se multiplica por el valor apropiado de la tabla 28 para obtener el volumen real del agua. La diferencia entre este volumen real y el agua aparente (el de la bureta) es la corrección. Si el volumen real es mayor que el volumen aparente, la corrección que se obtiene por diferencia será positiva, lo que significa que se le debe sumar este valor a las lecturas posteriores que se realicen en la bureta al estar trabajando con ella.

La calibración debe realizarse por duplicado para verificarla. Los resultados deben coincidir alrededor de 0.04 ml. Ya que la calibración se realiza en intervalos de 10 ml, la corrección que se aplica a lecturas intermedias se realiza con el intervalo más cercano, por ejemplo, si la lectura es 46 ml se utiliza la corrección que corresponde a 50 ml.

Tabla 38. Volumen de 1 g de agua pesado al aire con pesas de acero a diversas temperaturas

| °C | ml | °C | ml |
|----|--------|----|--------|
| 10 | 1.0013 | 21 | 1.0030 |
| 11 | 1.0014 | 22 | 1.0033 |
| 12 | 1.0015 | 13 | 1.0035 |
| 13 | 1.0016 | 24 | 1.0037 |
| 14 | 1.0018 | 25 | 1.0040 |
| 15 | 1.0019 | 26 | 1.0043 |
| 16 | 1.0021 | 27 | 1.0045 |
| 17 | 1.0022 | 28 | 1.0048 |
| 18 | 1.9924 | 29 | 1.0051 |
| 19 | 1.0026 | 30 | 1.0054 |
| 20 | 1.0028 | | |



Calibración de pipetas

La pipeta se debe limpiar y enjuagar con cuidado antes de la calibración. Se pesa hasta el miligramo más cercano un matraz Erlenmeyer con tapón de capacidad adecuada. Ahora la pipeta se llena hasta la marca de aforo con agua contenida en un vaso, la cual debe estar a la temperatura del laboratorio. Esta temperatura se registra. La parte exterior de la pipeta se seca con una toalla limpia y se deja salir el agua hasta que llegue a la línea marcada. Para realizar esta operación, la pipeta debe estar en posición vertical con la línea marcada a la altura del ojo. El nivel del líquido se mantiene de tal forma que el fondo del menisco debe coincidir con la línea marcada y la punta de la pipeta se toca con un lado del vaso para remover cualquier gota que quede colgando. Después se descarga el contenido de la pipeta dentro del recipiente pesado. Durante la descarga, lo mejor es insertar bien la punta de la pipeta en el recipiente, manteniéndola en contacto con la pared interna. Después de que cesa el flujo, se deja drenar la pipeta durante 10 o 30 s con la punta aún tocando el recipiente. La porción de agua que queda en la punta de la pipeta no se debe sacar. Después se tapa el recipiente y se vuelve a pesar. El volumen de agua se calcula a partir del peso del agua que descargó la pipeta y el valor apropiado de la Tabla 38. La calibración se repite y los resultados por duplicado no deben diferir más de 1 parte por mil⁽²⁷⁻²⁹⁾.

Calibración de matraces volumétricos

El matraz se limpia y se enjuaga con cuidado; después se cuelga en posición invertida vertical hasta que se seque. Ahora, el matraz se tapa y se coloca en una balanza, el peso se registra.



APENDICE B

EVALUACIÓN DE PARÁMETROS ANALÍTICOS

La Industria Farmacéutica está especialmente interesada en la validación de métodos analíticos debido al gran incremento de nuevos productos que tienen que ver con la salud y que requieren de métodos de análisis apropiados^[30].

Una parte integral del desarrollo de un método analítico es la determinar la efectividad de éste, dentro de la validación se incluye la evaluación de la precisión, linealidad, exactitud y especificidad, lo que proporciona una medida del comportamiento del método.

La validación del método es un proceso por el cual se establece por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas. La capacidad se expresa en este caso, en términos de parámetros analíticos. Dentro de los parámetros a valorar se encuentran los que se mencionan a continuación^[30].

DEFINICIONES

LINEARIDAD: La linealidad de un sistema o método analítico es su habilidad para asegurar que los resultados analíticos los cuales pueden ser obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática bien definida, son proporcionales a la concentración de la sustancia dentro de un intervalo determinado^[30].



FORMULACION DE AZUFRE, UNGUENTO

INTERVALO: El intervalo de un método analítico está definido por las concentraciones comprendidas entre los niveles de concentración superior e inferior de la sustancia (incluyendo estos niveles), en el cual se ha demostrado que el método es preciso, exacto y lineal.

EXACTITUD: La exactitud de un método analítico es la concordancia entre un valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia. Se expresa como el por ciento de recobro obtenido del análisis de muestras a las que se les ha adicionado cantidades conocidas de sustancia^[30].

PRECISIÓN: La precisión de un método analítico es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes muestreos de una muestra homogénea de producto. Usualmente se expresa en términos de Desviación Estándar o del Coeficiente de Variación.

La precisión es una medida del grado de reproducibilidad y/o repetibilidad del método analítico bajo las condiciones normales de operación^[30].

- a) **Repetibilidad.** Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realiza bajo las mismas condiciones (analista, tiempo, aparato, laboratorio, etc.)
- b) **Reproducibilidad.** Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizados bajo condiciones diferentes (diferentes analistas, en diferentes días, a en el mismo y/o diferentes laboratorios, utilizando el mismo y/o diferentes equipos, etc.).



DETERMINACIONES

LINEARIDAD DEL SISTEMA.

Se determina, construyendo una curva de calibración (concentración vs respuesta medida) utilizando cuando menos 5 diluciones preparadas a partir de una misma solución patrón y haciendo análisis cuando menos por duplicado para cada dilución.

El intervalo entre las concentraciones a analizar dependerá del propósito del método; para control de calidad y de seguimiento de la estabilidad del fármaco en una forma farmacéutica, deberá estar incluida la concentración seleccionada como 100%.

Nota: Se considera el 100% como la concentración de la muestra en la solución final a analizar, que proporciona una respuesta adecuada dependiendo del método de cuantificación^[30].

Criterio: $CV \leq 1.5\%$, $r \geq 0.99$, $r^2 \geq 0.98$ ^[29].

PRECISIÓN DEL SISTEMA.

Se determina por el análisis sextoduplicado de una misma solución estándar correspondiente al 100% establecido en la linealidad del sistema.

Criterio: $CV \leq 1.5\%$ ^[30].

FORMULACION DE AZUFRE, UNGUENTO



PRECISIÓN (Reproducibilidad)

Se determina de una muestra homogénea del producto cercana al 100% de la concentración teórica, analizada cuando menos por dos analistas, en dos días diferentes y por triplicado^[29].

Criterio: El CV total debe cumplir con los siguientes criterios:

Tabla 41. Criterio para el CV en la precisión

| MÉTODO | CV |
|---|------|
| Cromatográficos | ≤ 2% |
| Químicos y espectrofotométricos | ≤ 3% |
| Microbiológicos | ≤ 5% |
| Notas: | |
| 1. Dependiendo de la naturaleza de la muestra, el CV puede incrementarse. | |

ESPECIFICIDAD PARA MÉTODOS DE CONTROL DE CALIDAD

Con el método propuesto:

1. Analizar placebos del producto.
2. Identificar la(s) respuesta(s) del (los) activo(s), y si procede, de los excipientes y/o de otra sustancias presentes.

FORMULACION DE AZUFRE, UNGUENTO



Criterio: la muestra es estable si el IC para la diferencia de la media de la muestra con respecto a la media del análisis inicial incluye el valor de cero y/o la magnitud del efecto no exceda de los siguientes porcentajes^[30].

Tabla 42. Límites para el parámetro de estabilidad.

| MÉTODO | LÍMITE |
|---------------------------------|------------|
| Cromatográficos | $\pm 2\%$ |
| Titrimétricos | $\leq 2\%$ |
| Químicos y espectrofotométricos | $\leq 3\%$ |
| Microbiológicos | $\leq 5\%$ |



XII. BIBLIOGRAFÍA



FORMULACION DE AZUFRE, UNGUENTO

9. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. 6^a ed. Secretaría de Salubridad y Asistencia. (1994). 16, 18 y 22.
10. Parrot, E.; *Pharmaceutical Technology*. Burgess Publishing company. U.S.A. (1970). 364-380.
11. Voigt, H. *Tratado de Tecnología Farmacéutica*. Edit. Acribia. España. (1982) 297-299.
12. Lachman, L.; Lieberman, H. And Kaning J.; *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. 3th ed.; Lea and Febiger editors. U.S.A. (1986). 534-562.
13. Remington's. *Practice of Pharmacy*. Easton Pac Mack Publ. (1980) 198, 274, 529.
14. Bürger, H.O; Darr, A.; Henson, K. And Knoll, H.; *Tecnología Farmacéutica*. Edit. Acribia. España. (1981). 177-216.
15. Wilkinson a.; *Cosmetología de Harry*. Edit. Diaz Santos. España. (1990). 807-835
16. Martin, A.; *Physical Pharmacy*. 4th ed. Lea and Febiger. England. (1993). 486-499.

FORMULACION DE AZUFRE, UNGUENTO



17. Roman, F. *Innovación y Desarrollo Farmacéutico*. Asociación Farmacéutica Mexicana. México. (1990). 30-55.
18. Carleton, J And Agalloca, J. *Validation of Aseptic Pharmaceutical Processer*. Marcel Dekker, Inc., U.S.A. (1986). 1-7.
19. Berry, I. And Nash R.; *Pharmaceutical Process Validation*. 2th ed. Marcel Dekker, Inc., U.S.A. (1993). 267-273.
20. Bermejo, A. "Tratado de Tecnología Farmacéutica". Edit. Acribia. España. (1974). 103.
21. British Pharmacopoeia. Vol. II. Her Majestys Satationery Office at the University Press. England. (1988). 701.
22. Draelos, Z.; *Cosmetología y Dermatología*. Edit. Limusa. México. (1995). 21-23.
23. Burdavy, S. *The Merck Index*. 11th. Merck and co., Inc. U:S.A. (1991). 203.
24. Montgomery D.; *Diseños y análisis de experimentos*. Edit. Iberoamericana. México. (1993). 197-203.

FORMULACION DE AZUFRE, UNGUENTO



25. Cochron, W. y Cox, G.; *Diseños Experimentales*. Ed. Trillas. México. 177-183(1983)
26. Daniel, W. *Bioestadística*. 4ª ed.; Edit. Limusa. México. 322-325(1990).
27. Christian, G. *Química Analítica*. 2ª ed.; Edit. Limusa, México. 600-603(1990).
29. Day, R.A.; *Química Analítica Cuantitativa*. Prentice- Hall Hispanoamericana, S.A. México. 716-720(1989).
30. Comité de Elaboracion de Guías Oficiales de validación de la Dirección General de Control de Insumos para la S.S.A. *Guia de Valiación de Métodos Analíticos*. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, A.C.