

53



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

DESARROLLO DE UNA FORMULACION ESTABLE  
DE SALICILATO DE METILO, POMADA

297255

## TESIS

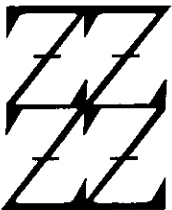
Que para obtener el Título de:

**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

Presenta:

JOSE DE JESUS RAMIREZ VILCHIS

UNAM  
FES  
ZARAGOZA



LO HUMANO EJE DE  
NUESTRA REFLEXION

MEXICO, D.F.

SEPTIEMBRE 2001



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

## **AGRADACIMIENTOS.**

**A Dios**, por bendecirme, por darme la vida y la oportunidad de concluir una etapa de este largo y difícil camino. Gracias señor, por que la culminación de esta meta , te la debo a ti, que fuiste quien puso los elementos, las personas y las circunstancias que me permitieron culminar este logro.

**A mis Padres:**

**Javier Ramírez Reyes**

**Irma Vilchis Peres**

Gracias, por el apoyo y comprensión que de ustedes recibí, gracias por estar a mi lado en los momentos más difíciles, por haber compartido conmigo, mis triunfos y fracasos y por darme la confianza de que se pueden conseguir las metas que uno se proponga con esfuerzo y dedicación.

**A mi director y asesor de tesis:**

**Q.F.B Francisca Robles López**

**Q.F.B Domitila Burgos Jara**

Por su ayuda y asesoría en la realización de este trabajo.

## INDICE.

CONTENIDO	PÁGINA
1.0 INTRODUCCIÓN	1
2.0 FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA	3
2.1 Desarrollo de un medicamento	3
2.2 Estudios de preformulación	6
2.3 Estudios de formulación	11
2.4 Reformulación	13
2.5 Estabilidad de productos	14
2.5.1 Reacciones principales presentadas en las nuevos activos	17
2.5.1.1 Degradación hidrolítica	17
2.5.1.2 Interacción entre el principio activo y el excipiente	19
2.6 Estabilidad de las emulsiones	20
2.7 Factores que afectan la estabilidad	21
2.8 Formulación	24
2.8.1 Generalidades sobre emulsiones	24
2.8.1.1 Clasificación de las emulsiones por su estado físico	25

<b>CONTENIDO</b>	<b>PÁGINA</b>
2.9 Generalidades sobre pomadas	26
2.9.1 Exigencia a las pomadas y sus bases	27
2.9.2 Características de una pomada	29
2.9.3 Bases para ungüento	31
2.9.3.1 Bases hidrocarburadas	31
2.9.3.2 Bases absorbentes	32
2.9.3.3 Bases lavables con agua	33
2.9.3.4 Bases hidrosolubles	34
2.9.4 Preparación de pomadas	35
2.8.4.1 Mezclado mecánico	35
2.8.4.2 Método de fusión	36
2.8.4.3 Formación de emulsiones	36
2.9.5 Preparaciones dérmicas	37
2.10 Concepto de formulación magistral	38
2.11 Mobografía correspondiente al salicilato de metilo	40

<b>CONTENIDO</b>	<b>PÁGINA</b>
2.11.1 Propiedades físicas	40
2.11.1.1 Estructura química	40
2.11.1.2 Nombre químico del componente activo	40
2.11.1.3 Nombre genérico	40
2.11.1.4 Fórmula molecular	40
2.11.1.5 Peso molecular	40
2.11.2 Descripción	41
2.11.2.1 Apariencia	41
2.11.3 Punto de fusión	41
2.11.4 Solubilidad	41
2.11.5 Espectro de absorción ultravioleta	41
2.11.6 Propiedades químicas	41
2.11.6.1 Incompatibilidades	41
2.11.7 Usos	41
2.11.8. Dosis	41
2.11.9 Precauciones	42
2.11.10 Reacciones adversas	42
2.11.11 Via de administración	42

<b>CONTENIDO</b>	<b>PAGINA</b>
<b>3.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	43
<b>4.0 OBJETIVOS</b>	44
4.1 Objetivo general	44
4.2 Objetivos específicos	44
<b>5.0 HIPOTESIS</b>	45
<b>6.0 DIAGRAMA DE FLUJO</b>	46
<b>7.0 MATERIAL Y METODOS</b>	47
<b>8.0 RESULTADOS</b>	58
<b>9.0 ANALISIS DE RESULTADOS</b>	66
<b>10.0 CONCLUSIONES</b>	68
<b>11.0 ANEXO 1</b>	69
<b>12.0 ANEXO 2</b>	71
<b>13.0 BIBLIOGRAFIA</b>	83

## 1.0 INTRODUCCIÓN

Los medicamentos ocupan hoy más que nunca un lugar importante, tanto en las políticas nacionales de salud como en las económicas, las cuales promueven el uso correcto y racional de los mismos, mayor accesibilidad y equidad en su utilización. El área de la salud hace necesario tener medicamentos que cuenten con la eficacia y calidad para lo cual se requieren. El personal dedicado al deporte esta expuesto a sufrir lesiones entre ellas las musculares, por lo cual se requieren contar con formas farmacéuticas para una terapia local de recuperación rápida, que les permita retornar, y la capacidad física del atleta no sea afectada.

Las fórmulas magistrales son los medicamentos que se preparan extemporáneamente en la farmacia, con arreglo en composición cualitativa y cuantitativa que prescribe el médico.

Es importante contar con fórmulas magistrales ya que con ellas se pueden prescribir una serie de medicamentos que tal vez la industria farmacéutica tardará en comercializar como especialidad farmacéutica, de esta manera el médico puede poner a disposición del enfermo auténticas novedades terapéuticas.

Además la fórmula magistral permite asociar en la misma fórmula otros medicamentos que el facultativo médico considera necesarios y que quizás no se encuentren preparados comercialmente, y menos en las dosis indicadas, una ventaja importante es que se evita la automedicación.



La fórmula magistral por su carácter de medicación extemporánea, no necesita obligatoriamente conservadores para almacenarla, ni colorantes para tener una presentación similar a las especialidades farmacéuticas, todo esto hace que normalmente la fórmula magistral no tenga problemas de sensibilización por estas sustancias.

La pomada maravillosa es un medicamento magistral, que es utilizada para los dolores musculares en niños y adultos de la tercera edad, es muy recomendado en ello por la gran cantidad de medicamentos orales que toman para sus enfermedades crónicas, por esto es de importancia contar con un medicamento tópico, además de ser de bajo costo, preparación inmediata y de alto beneficio con respecto a otros medicamentos.

Las propiedades con las que cuenta la pomada maravillosa se deben principalmente al efecto analgésico y anestésico tanto del salicilato de metilo como de la benzocaína, además de las propiedades que ofrecen los demás componentes de la formulación como emolientes y oclusivos sobre la piel, sin embargo es inestable, por lo tanto el objetivo de este trabajo fue llevar a cabo la reformulación de la pomada que al cambiar la concentración de cera de abeja y vitamina E se logró la estabilidad física en cuanto a color y consistencia para obtener un producto con la calidad deseada.

## 2.0 FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

### 2.1 DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO.

Cualquiera que sea el origen del descubrimiento del compuesto químico, el paso siguiente será confirmar su estructura y proceder a caracterizarlo por medio de técnicas analíticas adecuadas. Así mismo, el químico responsable, los farmacólogos, los biólogos y otros especialistas relacionados, emplearán una multitud de técnicas sofisticadas para observar, reportar y analizar los efectos primarios, secundarios que podría tener la sustancia en el hombre. ( 1 )

En el cernimiento farmacológico se buscará demostrar la hipótesis de que el nuevo compuesto tiene o no utilidad en determinado padecimiento humano. La nueva sustancia se administrará tanto por vía parenteral como oral y los efectos serán observados detalladamente. ( 1 )

Una vez que se han administrado dosis únicas a los animales y que se han observado los efectos, el siguiente paso será incrementar las dosis para obtener curvas de dosis-respuesta y finalmente obtener información sobre el efecto de dosis múltiples (durante horas y aún días). ( 1 )

En el caso de que el compuesto no tenga ningún efecto útil o que sea extremadamente tóxico no existirá razón para continuar con los estudios; por tanto, con el fin de maximizar la utilización de recursos, esta información deberá obtenerse tan pronto como sea posible. El área química deberá describir detalladamente la ruta seguida para la síntesis original.

A través de un proceso exhaustivo de verificaciones y controles, cuyo inicio es el establecimiento de especificaciones tales como, apariencia, punto de fusión, pureza etc. Para todos y cada uno de los reactivos iniciales, tanto como productos intermedios como del compuesto deseado, evaluando con detalle los rendimientos obtenidos en cada etapa. Lo anterior hace evidente la necesidad de desarrollar técnicas analíticas para caracterizar mejor todas las propiedades del fármaco e inclusive su estabilidad durante esa etapa. ( 1 )

Asimismo el área química trabaja en la síntesis de derivados radioactivos que serán empleados en la investigación farmacocinética del principio activo. Una vez obtenidas cantidades suficientes, los especialistas evaluarán el perfil farmacológico de las sustancias de la manera más detallada, se realizarán estudios de eficacia para hacer patente la posible acción farmacológica, haciendo la evaluación en varias especies animales. ( 1 )

En lo que se refiere a la farmacodinamia, los estudios de farmacología preclínica se realizarán con la administración de dosis diferentes, hasta obtener una cierta respuesta, de tal manera que en las etapas tempranas del desarrollo se llegue a establecer una medición aritmética general, conocida como DE50 (dosis efectiva media), que es la dosis que produce un determinado efecto farmacológico en la mitad de los animales a los que se les proporciona el fármaco. El objetivo final será establecer el balance existente entre los efectos del fármaco deseados y no deseados. ( 1 )

Con el conocimiento acumulado sobre la farmacodinamia del nuevo fármaco tanto en animales intactos como con el padecimiento, nos encontramos a realizar la evaluación de su farmacocinética en forma preliminar. En este punto se .determinarán los mecanismos y características de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME), durante la administración del compuesto por periodos de corta duración. ( 1 )

En todos los estudios se hace patente una vez más la enorme importancia de contar con un enorme soporte analítico capaz, que proporcione métodos exactos y confiables para detectar el compuesto intacto y sus metabolitos en los diferentes fluidos biológicos, así como la posibilidad de determinar cuantitativamente los mismos, de tal manera que podamos estimar el comportamiento de la substancia en el organismo animal y posteriormente efectuar una mejor corrección con los efectos esperados en el hombre.

Los estudios de ADME proporcionan igualmente un fundamento sólido para realizar la evaluación posterior de seguridad, en donde se seleccionarán especies cuyo ADME sea lo más similar al humano. ( 1 )

## 2.2 ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN.

La caracterización definitiva del componente activo consistirá en realizar la descripción física de su aspecto y propiedades organolépticas; su fórmula estructural y molecular: su solubilidad en varios disolventes; espectros de absorción al ultravioleta y al infrarrojo, cromatografía en capa delgada; residuo de ignición; pérdida al secado; pH de la solución, suspensión o emulsión; la potencia; el contenido de impurezas selectas y de disolventes y puesto que el mismo componente activo será empleado por el área farmacéutica es necesario que se establezcan sus especificaciones y sea evaluado bajo estas. ( 1 )

Los científicos especializados en desarrollo farmacéutico intentarán diversas formulaciones y procesos de la forma seleccionada, hasta llegar a la fabricación a nivel piloto, la descripción del proceso y la evaluación de la estabilidad del medicamento en diversos materiales de empaque que podrán ser diseñados específicamente. Toda evaluación requerirá por supuesto, de la metodología analítica apropiada. ( 1 )

Si investigar significa estudiar, explorar, sondear o hacer diligencia para descubrir algo a través de la búsqueda de conocimiento, y si desarrollar quiere decir aumentar, perfeccionar o mejorar por medio de la interpretación del conocimiento, entonces la investigación y el desarrollo del medicamento se refiere hacer todo lo necesario para descubrir y perfeccionar un producto farmacéutico que brinde una novedad terapéutica.

Cuando se hace referencia exclusivamente al desarrollo farmacéutico, decimos que se trata de un conjunto de actividades que se realizan dentro del conocimiento de la ciencia, la tecnología, el arte y la ética farmacéutica, destinado a obtener el máximo aprovechamiento de un medicamento. ( 1 )

La importante función del desarrollo farmacéutico es obtener el medicamento más adecuado de aquellas moléculas que han satisfecho los estudios de farmacología y toxicología preclínicos, para darle la mejor y más amplia utilización. Por otro lado, un departamento de desarrollo farmacéutico en este caso manejará fármacos, excipientes, tecnología y formas farmacéuticas o sistemas terapéuticos conocidos aceptados y si es posible disponibles en la compañía, de tal manera que alcanzará la innovación mediante la selección, modificación, combinación de lo ya conocido, con el objetivo de mejorarlo en términos de calidad, disponibilidad, costo, aceptación, eficacia, seguridad o estabilidad, o para diferenciarlo de los productos similares de la competencia, o bien para colaborar para ampliar su uso y modo de empleo. ( 1 )

En cualquier caso, el desarrollo farmacéutico aparece siempre como el punto de convergencia entre la investigación realizada química, biológica, clínica, farmacéutica y/o mercadotecnia y los servicios relacionados con la fabricación del producto. En todos los casos se parte de fármacos conocidos en mayor o menor grado, sobre los cuales habrá necesidad de obtener la mayor cantidad posible de información a través de buscar en la bibliografía especializada, caracterizar y evaluar en lo que se conoce como estudios de preformulación, cuyo informe de resultados permitirá encontrar las técnicas analíticas apropiadas para el control del compuesto y del producto, formular con los excipientes y materiales de empaque apropiados, seleccionar la tecnología idónea y desarrollar los procesos correspondientes con vista primero a realizar los estudios clínicos necesarios y después a fabricar al producto en la escala que así se haya determinado.( 1 )

Conforme se avanza hacia el conocimiento y la obtención del producto final, será necesario realizar una gran cantidad de pruebas que, por un lado, aseguren que lo que se esta desarrollando cumple con los atributos definidos originalmente (eficacia, seguridad, aceptación y estabilidad) y por otro lado, permitan conocer con el mayor detalle posible, condiciones que afectan dichos atributos y la mejor forma de controlarlos por medio de especificaciones y límites adecuados. Con esto se manifiesta la necesidad de contar durante todo el trayecto con un apoyo analítico, dedicado específicamente a la función y que abarque las actividades de desarrollo y validación de las técnicas analíticas y el diseño y la realización de las pruebas necesarias para evaluar los excipientes empleados. ( 1 )

Uno de los objetivos del conocimiento farmacéutico más importante 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 la forma farmacéutica que debe ser relacionada dos de las más importantes variables independientes y permiten anticipar problemas en la formulación e identificar caminos lógicos para el desarrollo de la tecnología del medicamento. ( 1 )

Datos de solubilidad del fármaco por ejemplo, permitirán la selección de la sal más adecuada; estudios de estabilidad en solución indicarán la factibilidad de formular un producto inyectable u otra forma líquida y pueden permitir identificar métodos de estabilización; propiedades organolépticas serán la guía de la selección de la presentación farmacéutica y en su formulación. La adecuada búsqueda bibliográfica, la teoría y la predicción pueden y deben ser aplicadas con el fin de disminuir la experimentación o para incrementarla en otras áreas de cuidado potencial con referencia a la sustancia candidata a ser formulada, antes de confirmar la idea en el laboratorio. ( 1 )



En lo que se refiere a la selección de la forma farmacéutica y presentación definitiva del producto que se desea conseguir, estará basado en los resultados de preformulación, en el análisis de la capacidad tecnológica de la empresa y en la definición terapéutica, y mercadotécnica del medicamento. La información conseguida nos permitirá elegir, con conocimiento de causa, entre un ungüento, un gel o una crema para administración tópica, entre una tableta recubierta o no, o una cápsula, entre una solución o una suspensión, pero también la posible concentración del fármaco, especialmente en el caso de productos de dosificación unitaria; además, entre una presentación farmacéutica y otra puede haber especificaciones que requieran de una tecnología analítica, posiblemente no disponible en la empresa o de difícil acceso. ( 1 )

Los excipientes farmacéuticos solubilizan, suspenden, imparten viscosidad, diluyen, emulsifican, estabilizan, conservan, colorean, saborean, endulzan y acondicionan una gran variedad de agentes medicinales, dentro de las formas farmacéuticas y sistemas de liberación eficientes, seguros y elegantes. La selección general de ellos haga el formulador debe ser también cuidadosa, de tal forma que considere para cada excipiente su utilidad específica y la cantidad requerida para obtenerla, así como su empleo en diversas funciones, de manera que se reduzca la cantidad total y el número requerido. El formulador debe estar alerta sobre las ventajas ofrecidas, su valor comparativo en el mercado, su posible disponibilidad actual en la empresa o, cuando menos que sean fabricados por un proveedor de reconocida calidad, en general es preferible el uso de sustancias químicas de estructura bien definida sobre aquellas de origen natural. ( 1 )

Los materiales de empaque no solo ayudan a la protección del medicamento, sino que también son un elemento importante en la adecuada utilización y aceptación que este tenga para el consumidor, la selección general anticipada de los materiales primarios y secundarios de acabado debe realizarse entonces tomando consideraciones. ( 1 )

### **2.3 ESTUDIOS DE FORMULACIÓN.**

Durante esta etapa, generalmente se fabrican lotes de regular tamaño, en los que varían los niveles de los excipientes dentro de rangos estrechos, con el fin de mejorar determinadas especificaciones cuantificables del producto y obtener un mayor conocimiento del valor de los factores que afectan su calidad. El diseño y análisis de los experimentos por medio de técnicas estadísticas o matemáticas, facilita en gran medida, la obtención de dicho objetivo. ( 1 )

Si bien la experimentación inicial sirve, además de otras muchas cosas, para seleccionar el menor número posible de excipientes, la optimización se puede emplear para conseguir su concentración mínima efectiva; de esta manera se puede no solo optimizar algunas características de calidad, sino también el costo del producto. Una vez optimizadas las concentraciones de los excipientes esenciales de la fórmula se procede a elaborar lotes piloto. Los objetivos básicos de los estudios piloto son:

- 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.
- d) Adaptar la fórmula para su producción futura a gran escala.
- e) Caracterizar y retar el proceso para determinar los límites de tolerancia, dentro de los que se conserva la calidad del producto y dentro de los que se optimiza.

Son diversas las condiciones de operación de equipos y las características del producto en proceso que pueden modificar las propiedades del medicamento; por ejemplo un determinado rango de pH en una solución aglutinante puede desencadenar mecanismos que descompongan el ingrediente activo; ciertas presiones de compactación pueden modificar las características de disolución de un fármaco en tabletas; determinados niveles de agitación y temperatura pueden definir la estabilidad a la ruptura de la emulsión o la viscosidad de un producto líquido. ( 1 )

Las actividades de un formulador o encargado del desarrollo del producto incluirán: el establecimiento de los atributos funcionales del ingrediente activo de la forma farmacéutica; el desarrollo de la fórmula para el sistema de liberación y administración más adecuado; de los procesos y su transferencia a la escala industrial; la búsqueda de mejoras de la calidad el costo de los productos existentes en la compañía; la preparación, el empaque y el control de los materiales que están utilizados para investigación clínica (bajo las más estrictas normas de prácticas adecuadas de manufactura) el seguimiento de la evaluación de cada producto, incluyendo su estabilidad y la recomendación de la mejor forma de conservarlo hasta su administración; la investigación de

problemas y cualidades que presentará el equipo que utilizará en la manufactura; la selección de los recipientes y de los materiales de empaque más apropiado para conservar el medicamento y, por último, proveerá los servicios de asistencia técnica para investigar y solucionar fallas que se presenten durante la fabricación rutinaria de los productos. ( 1 )

#### **2.4 REFORMULACIÓN.**

Esta etapa involucra retornar los estudios anteriores de preformulación y formulación para mejorar formas farmacéuticas ya existentes y que sean producidas a nivel industrial, esto puede ser originado por un cambio de proveedor de alguna materia prima, a la innovación del laboratorio, disminución de costos, o bien para mejorar la calidad y estabilidad del producto. (24 )

## 2.5 ESTABILIDAD DE PRODUCTOS.

Muchos factores inciden sobre la estabilidad de un producto farmacéutico, como la actividad de los componentes activos, la interacción potencial entre los componentes activos e inactivos, el proceso de elaboración, la forma posológica, el sistema de recipiente, revestimiento y cierre, las condiciones ambientales durante el transporte, almacenamiento y manipulación y el tiempo transcurrido desde la elaboración hasta el uso del producto.

Generalmente a las evaluaciones de estabilidad de los productos farmacéuticos se las ha separado en estudios sobre la estabilidad química, incluso bioquímica, y física de la fórmulas. En realidad no existe una línea divisoria absoluta entre estos dos aspectos arbitrarios. Los factores físicos calor, luz, humedad, pueden desencadenar reacciones químicas o acelerarlas, en tanto que siempre que se hace una medición en un compuesto químico se incluyen en el estudio las dimensiones físicas.( 2 )

El conocimiento de la estabilidad física de una fórmula es muy importante por tres razones primordiales:

- 1) El producto farmacéutico debe tener un aspecto fresco, elegante y profesional todo el tiempo que permanezca en los estantes. Toda alteración del aspecto físico, como pérdida del color o turbiedad, puede hacer que el paciente o el consumidor pierda su confianza en el producto.
- 2) Como algunos productos se expenden en recipientes de dosis múltiples, hay que asegurar la uniformidad del contenido del componente activo en función del tiempo. La solución turbia o una emulsión cortada puede acarrear un patrón posológico disparejo.

3) El paciente debe recibir el componente activo durante toda la vida de almacenamiento prevista para el preparado. Toda alteración del sistema físico puede hacer que el medicamento pierda su disponibilidad para el paciente. ( 2 )

Las causas químicas de deterioro de las drogas han sido clasificadas como incompatibilidad, oxidación, reducción, hidrólisis, racemización y otras. En esta última categoría figuran descarboxilación, deterioro del peróxido de hidrógeno e hipocloritos y formación de precipitados. ( 2 )

La evaluación de la estabilidad física y química de un nuevo medicamento es una función importante del grupo encargado de la preformulación. El trabajo inicial debe encaminarse e identificar los factores que podrían alterar la droga que se estudia. El farmacéutico físico puede anticipar de entrada el posible tipo de degradación que habrá de experimentar un compuesto, examinando su estructura química. Por ejemplo los ésteres y amidas son sensibles a la degradación hidrolítica, en tanto que las catecolamidas son sensibles a la degradación por oxidación. ( 3 )

Teniendo este conocimiento preliminar está en mejores condiciones de orientar los estudios para identificar problemas tempranos. En este punto la preocupación primordial no es la vía ni el mecanismo de la degradación. Además, el comienzo de la fase de preformulación no se suele contar con un método de análisis que indique la estabilidad, y para estimar la estabilidad en forma preliminar se puede recurrir a técnicas como cromatografía en capa delgada, reflectancia difusa y análisis térmico. A veces la evaluación preliminar se complica por la presencia de impurezas.

Es fundamental que la droga estudiada sea pura antes de emprender pruebas para verificar su estabilidad. La presencia de impurezas puede conducir a conclusiones erróneas en la evaluación de preformulación. ( 3 )

Es de extraordinaria importancia determinar la estabilidad de la sustancia química a granel cuanto antes. Sería difícil creer que se puedan preparar formas posológicas estables con una sustancia química que no sea estable en su estado puro. Por lo general a las muestras de las sustancias se las somete a diversas condiciones de luz, calor y humedad en presencia y ausencia de oxígeno. La sustancia química se coloca en frascos ampolla sellados con humedad y sin ella y se la almacena a diversas temperaturas que pueden variar en cierta medida de un laboratorio a otro. La fotosensibilidad se mide exponiendo la superficie del compuesto a la luz. A veces para examinar las condiciones luminosas se emplean lámparas solares. La higroscopicidad se evalúa colocando la sustancia química en cápsulas de petri abiertas en ambientes con un 30 a 100% de humedad relativa. Las muestras se examinan periódicamente para verificar cambios físicos, captación de humedad y degradación química. ( 3 )

La mayoría de las drogas son estables en todas las condiciones, inestable en condiciones especiales de manipulación, inestables con manipulaciones especiales o inestables siempre. Cuando se comprueba que existen algunos problemas de estabilidad con las drogas, podría ser importante definir la vía de degradación e iniciar estudios para estabilizar el compuesto activo con excipientes apropiados. ( 3 )

## **2.5.1 REACCIONES PRINCIPALES PRESENTADAS EN LOS NUEVOS FÁRMACOS.**

### **2.5.1.1 DEGRADACIÓN HIDROLÍTICA.**

La hidrólisis sería el proceso de degradación que se ve con mayor frecuencia en la formulación de fármacos nuevos. Es prudente presumir que la mayoría de los fármacos nuevos estarán expuestos al agua en alguna etapa de su procesamiento o durante su almacenamiento; en consecuencia puede ocurrir hidrólisis si las condiciones no son óptimas. Ocurre hidrólisis con los ésteres, amidas y las sales de ácidos débiles y bases fuertes y tioésteres entre otros. Unos pocos compuestos que experimentan degradación hidrolítica son la procaína , penicilina y aspirina. ( 3 )

Desde el punto de vista cinético, las reacciones de hidrólisis son de segundo orden porque su velocidad es proporcional a la concentración de reactantes. La velocidad de hidrólisis puede ser influida por la temperatura y por la concentración de iones hidrógeno o hidroxilo cuando el proceso hidrolítico depende del pH. Cuando el farmacéutico físico tiene un fármaco que sufre degradación hidrolítica suele proyectar estudios para establecer las condiciones de pH y concentración de buffer que produzcan una descomposición mínima. ( 3 )

### **2.5.1.2 OXIDACIÓN.**

La degradación oxidativa es tan importante como la hidrólisis en la evaluación preliminar de la estabilidad de los nuevos fármacos.



La degradación oxidativa es común en muchos fármacos como ácido ascórbico, adrenalina, vitamina A, clorpromacina, isoproterenol, Morfina, resorcinol, grasas y aceites insaturados. La reacción oxidativa depende de varios factores, entre ellos la temperatura, concentración de oxígeno en el líquido, presencia de impurezas y concentración del componente oxidable.

( 3 )

Es importante establecer de entrada que ocurre oxidación, para eso se exponen soluciones de la fármaco en cuestión de diversas condiciones exageradas de intensidad luminosa y tensión de oxígeno en recipientes de vidrio color ámbar y transparente, luego se toman muestras para analizar la degradación. Como la luz suele acelerar la degradación, el almacenamiento de los productos en recipientes oscuros contribuye mucho a preservar la estabilidad.

Muchas veces las alteraciones fotoquímicas conducen a la formación de otros compuestos reactivos o radicales libres que propagan la descomposición, una vez iniciada. Puede producirse autooxidación en ausencia de luz cuando se almacenan materiales susceptibles como grasas y aceites, en presencia de aire.

( 3 )

La concentración de oxígeno de una solución influye en muchos casos y a menudo depende de la temperatura de almacenamiento o del disolvente empleado. Como el oxígeno es más soluble en agua a temperaturas más bajas, a veces las reacciones que dependen del oxígeno son más rápidas en el frío.

( 3 )

### 2.4.1.3 INTERACCIÓN ENTRE EL FÁRMACO Y EL EXCIPIENTE.

Los estudios sobre la interacción entre el fármaco y el excipiente tienen la finalidad de determinar una lista de excipientes que se pueden usar como rutina en las formas posológicas finales. Entre las sustancias que se ensayan como rutina en combinaciones figuran la lactosa, sacarosa, sulfato de calcio, fosfato dicálcico, almidón y estearato de magnesio. Se han empleado varios medios para reconocer interacciones e incompatibilidades potenciales. Para demostrar las interacciones se utilizó la técnica de la reflectancia difusa. Esto se hizo comparando los espectros obtenidos después de almacenamiento en condiciones exageradas. A la desviación de la absorción se le interpretó como interacción. También se hizo cromatografía en capa delgada en presencia de excipientes, suele convenir preparar una mezcla de los excipientes en las mismas condiciones que las mezclas activas porque se puede comparar la capa delgada de ambos sistemas. Si aparece cualquier producto de degradación nuevo, es más fácil determinar así su procedencia. ( 3 )

Las mezclas que contienen por lo menos 2 niveles de concentración del principio activo con excipientes se cierran herméticamente en frascos ampolla que contienen el 5% de agua en la mitad de las muestras. Estos frascos se almacenan en condiciones exageradas de luz y calor por diversos periodos. Las muestras resultantes se someten a una observación física y a una técnica apropiada para obtener una determinación cuantitativa. ( 3 )

En este momento la evaluación de la estabilidad, es el proceso de selección preliminar, no hace falta saber con exactitud cuánto se ha degradado porque es un efecto del tipo todo o nada. ( 3 )

## 2.6 ESTABILIDAD DE LAS EMULSIONES.

Una emulsión bien formulada debe satisfacer varios criterios. Probablemente el requisito más importante y visible es que la emulsión debe poseer buena estabilidad física, porque sin ella vuelve pronto a formar dos fases separadas. Además, si se procura que el producto emulsionado tenga cierta actividad antimicrobiana, como una loción medicada, su formulación debe poseer el grado requerido de actividad. Con frecuencia un compuesto tiene menor actividad antimicrobiana en una emulsión que, por ejemplo, en una solución. Generalmente esto se debe a efectos de partición entre las fases de aceite y agua, que disminuyen la concentración efectiva del agente activo. La partición también debe tomarse en cuenta cuando se consideran los conservadores para evitar la contaminación microbiológica de las emulsiones. Finalmente, la estabilidad química de los diversos componentes de la emulsión merecen atención porque estos materiales pueden ser más propensos a la degradación en estado emulsionado que cuando existen como fase definida. ( 2 )

La estabilidad física de una emulsión depende de varios factores, todas las propiedades de un agente emulsionante se consideran deseables porque todas aportan algo a la estabilidad física de la emulsión. Los tres fenómenos principales asociados a la estabilidad física son:

- 1) El movimiento hacia arriba o hacia abajo de las gotitas dispersas en relación con la fase continua crea la formación de crema, o sedimentación, respectivamente.
- 2) La agregación o la posible coalescencia de las gotitas dispersas para volver a formar las fases separadas.

- 3) La inversión, por lo cual una emulsión aceite/agua se transforma en una emulsión agua/aceite y viceversa. ( 2 )

## 2.7 FACTORES QUE AFECTAN LA ESTABILIDAD.

La estabilidad de un medicamento es el efecto final de la estabilidad de cada componente que forma al mismo. Los factores que afectan la estabilidad general son de tres tipo: (1) externos (medio ambiente), tales como temperatura, luz, gases y humedad; internos, por ejemplo, pH, complejación, y crecimiento microbiano; y (3) contenedores, en los que se incluye la composición, porosidad y posibles interacciones de éstos con el contenido. ( 6 )

De esta manera, algunos de los principales factores que pueden afectar la estabilidad física son los siguientes:

**pH.** Un importante factor que debe ser considerado en la formulación es el pH, ya que la solubilidad y la velocidad de descomposición de muchos fármacos, requieren un pH determinado. Muchos productos precipitan cuando son mezclados con otros productos, las cuales cambian el pH.

**Solubilidad.** El fármaco por cualquier ruta de administración debe poseer alguna solubilidad acuosa para que posea una eficacia terapéutica; compuestos insolubles pueden exhibir absorción deficiente e incompleta y esto produce una mínima respuesta terapéutica. Algunas veces un cambio en el disolvente o un ajuste de pH es suficiente para modificar la solubilidad del fármaco.

**Tensoactivos.** La adición de agentes de superficie activa pueden acelerar o desacelerar la degradación del fármaco porque la catálisis miscelar puede proporcionar un modelo de reacciones enzimáticas y acelerar la velocidad de reacción. ( 4 )

**Antioxidantes y agentes quelantes.** Estos son usados para proteger del fármaco de alguna autooxidación. Los antioxidantes actúan por rompimiento de la reacción en cadena de radicales libres por la formación de productos oxidativamente inactivos. Los agentes quelantes actúan por la formación de un complejo con iones de metales pesados, los cuales frecuentemente son requeridos para iniciar reacciones de oxidación.( 4 )

**Temperatura.** La estabilidad de un medicamento está influenciada por temperaturas extremas. Químicamente, el calor puede inducir oxidación, reversiones polimórficas y descomposición del fármaco en un medicamento. Así mismo, acelerar cambios físicos como son: cambios de color, separación de fases en emulsiones, incrementar la sedimentación en suspensiones, aumentar el tiempo de desintegración en tabletas, etc. Estos cambios pueden ser debidos a la sublimación del sólido, a la pérdida de solvente de una solución o a la descomposición química de una forma farmacéutica líquida o sólido.

A la inversa, hay ciertos medicamentos que no deben ser expuestos a bajas temperaturas o congelación. Las bajas temperaturas, aunque si bien no son responsables para incrementar las velocidades de descomposición química, pueden ser responsables de cambios físicos en los medicamentos y así, de esta manera, afectar la eficacia terapéutica y la apariencia del producto.

Algunos de estos cambios incluyen formación de cristales en la solución debido a la poca solubilidad, separación de fases en la emulsiones, incremento de sedimentación en suspensiones y otras más. ( 6 )

La velocidad de degradación de muchos fármacos está estrechamente ligada a la temperatura. El aumento de esta produce un marcado aumento en la velocidad de la reacción. La ecuación de Arrhenius expresa la influencia de la temperatura en la velocidad de reacción y predice que la velocidad de muchas reacciones químicas se duplica por el aumento de 10°C en la temperatura, aunque esta regla puede servir para ciertas preparaciones, no es aplicable para emulsiones. ( 5 )

## 2.8 FORMULACIÓN

### 2.8.1 GENERALIDADES SOBRE EMULSIONES.

Una forma farmacéutica tópica es aquella que es aplicada directamente en la superficie externa del cuerpo ya sea por extensión, frotación y/o dispersión.

(4)

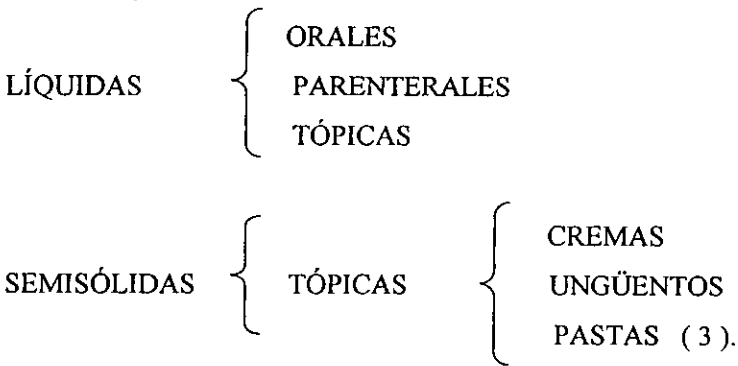
Estas, frecuentemente son sistemas en la cual una fase es distribuida, en unidades pequeñas, en una segunda fase ( la fase continua o vehículo). Como se muestra en la siguiente tabla, la fase dispersa y la fase continua pueden ser sólidos, líquidos y gases.

**TABLA I. TIPOS DE SISTEMAS DISPERSOS ( 4 )**

<b>FASE DISPERSA</b>	<b>FASE CONTINUA</b>	<b>TIPO</b>
GAS	GAS	---
GAS	LÍQUIDO	AEROSOL LÍQUIDO
SÓLIDO	GAS	AEROSOL SÓLIDO
GAS	LÍQUIDO	ESPUMA
LÍQUIDO	LÍQUIDO	EMULSIÓN
SÓLIDO	LÍQUIDO	SUSPENSIÓN
GAS	SÓLIDO	ESPUMA SÓLIDA
LÍQUIDO	SÓLIDO	EMULSIÓN SÓLIDA
SÓLIDO	SÓLIDO	SUSPENSIÓN SÓLIDA

Cuando un fármaco es aplicado tópicamente difunde con ayuda de un vehículo a través del tejido superficial de la piel. Se reconocen en general tres mecanismos de entrada a través de la región folicular, de los ductos sudoríparos, o del estracto córneo. ( 7 )

### 2.8.1.2 CLASIFICACIÓN DE EMULSIONES POR SU ESTADO FÍSICO ( 3 ).





## 2.9 GENERALIDADES SOBRE POMADAS.

Entre los preparados farmacéuticos las pomadas ocupan un importante lugar tanto cualitativa como cuantitativamente. En los últimos años se ha perfilado un intensivo desarrollo sobre todo el aspecto de las bases para pomadas como portador activo de los medicamentos. Los puntos de vista dermatológicos modernos permiten reconocer las múltiples interrelaciones entre las bases de pomadas, medicamentos y piel. De las numerosas investigaciones se deduce que la absorción del medicamento por la piel es esencialmente dependiente de las propiedades físicas y químicas de la base de la pomada. Esta influencia de la base de la pomada sobre la acción representa una problemática especial. En estos se encuentra también los fundamentos para elaborar los criterios de calidad y parámetros para las bases de las pomadas que posibiliten las comparaciones en el mismo y en diferentes lotes. ( 3 )

La sistematización de las bases de pomadas ofrece especiales dificultades. Las siguientes consideraciones se basan en una clasificación de las bases de pomada según Voigt. "Las pomadas son geles con deformidad plástica, que se destinan para su uso sobre la piel o sobre las mucosa. Pueden contener medicamentos suspendidos, disueltos o emulsificados. Las pomadas deben ser plásticas para que cambien su forma con pequeños esfuerzos mecánicos (flotamiento, extensión). Solamente es así posible el poner las pomadas en íntimo contacto con la superficie de la piel. La consistencia de la pomada debe ser tal que permita su aplicación fácilmente en una capa fina adherente.

(2,3,5)

La aplicación de preparados extensibles se realiza sobre la piel sana, enferma o herida o sobre las mucosas.

Según la forma de incorporación del medicamento a la pomada se distinguen:

Pomadas de solución.

Pomadas de suspensión.

Pomadas de emulsión.

Las pomadas deben tener una textura uniforme. Al frotarse sobre el dorso de la mano no debe resultar perceptible ningún componente sólido. Además las pomadas no pueden tener olor rancio. (2,3 )

### **2.9.1 EXIGENCIA A LAS POMADAS Y SUS BASES.**

Las pomadas se componen de base de pomada como portador del medicamento o de medicamentos.

Las bases de pomadas poseen al contrario que otros vehículos de medicamentos una acción propia. No existe una base de pomada ideal utilizable en cada caso, pues una pomada no puede ser igualmente refrescante, cobertora o protectora de la piel. Cada base de pomada tiene sus ventajas y desventajas. ( 3 )

A todas las bases de pomadas se les pueden hacer exigencias generales, como por ejemplo:

- a) Estabilidad satisfactoria.
- b) Buena tolerabilidad.
- c) Liberación del medicamento.
- d) Extensibilidad.
- e) Capacidad de absorción de agua
- f) No deben existir incompatibilidades con los componentes de la formulación.

Los preparados que se aplican por fricción sobre la piel, se dividen en dermatológicos y tópicos percutáneos. Los dermatológicos sirven para el tratamiento de la piel enferma o lesionada localmente (a nivel de epidermis y/o capa cornea). Los tópicos se aplican sobre la piel sana e intacta desarrollando su acción en el tejido subyacente al lugar de aplicación o sistemáticamente después de pasar a circulación sanguínea. ( 3,5 )

Un ungüento es una forma farmacéutica semisólida para su aplicación en piel o mucosa, contiene el principio activo disuelto o disperso en una base apropiada anhidra o con un máximo de agua. La base puede ser acuosa, liposoluble, generalmente anhidra.

## 2.9.2 CARACTERISTICAS DE UNA POMADA.

Las características que debe tener una pomada son:

- a) Dispersión del principio activo en una base adecuada.
- b) Máximo 20% de agua.
- c) Puede o no tener principio activo.
- d) Consistencia menos blanda que la crema.
- e) Traslúcida.
- f) Emolientes que dan suavidad a la piel.
- g) Oclusivas, obstruye los poros.

La consistencia en una pomada viene determinada por un conjunto de propiedades reológicas estructurales (comportamiento plástico). Las bases de las pomadas deben poseer para su aplicación una consistencia óptima y modificar su textura lo menos posible durante la incorporación de sustancias activas o por acción de factores físicos. (2,3)

La consistencia de las pomadas no sólo es decisiva para la liberación de los medicamentos sino también para la distribución de las pomadas sobre grandes superficies corporales. ( 2 )

Con la mayor parte de las pomadas utilizadas se intenta una terapia local. Los medicamentos deben penetrar en las capas profundas de la piel y desarrollar una acción local. ( 5 )

Las bases emulsivas dejan al medicamento libre más fácilmente, cuanto más agua contenga la base de la pomada mas fácilmente libera al medicamento. Es de importancia además si el medicamento se encuentra en la fase lipofílica o hidrofílica. La cuestión de la elección de la base de pomada idónea para preparados dermatológicos resulta pues decisiva para su acción. Para ensayar la liberación de los medicamentos en pomadas se utiliza principalmente dos métodos in vitro: las placas de agar y el método de la membrana.

La cantidad de medicamento que puede penetrar en el tejido depende de las propiedades físicas y químicas del medicamento, de la base de la pomada y del estado de la piel (sana o dañada, etc.). la absorción del medicamento se modifica también por peculiaridades del sujeto, como la edad, tipo de piel, espesor corporal, irrigación local, pH de la piel etc. La penetración también es dependiente del método de aplicación. ( 3 )

Por su utilización terapéutica las pomadas pueden distinguirse en los siguientes grupos:

a) Pomadas cobertoras, este tipo de pomadas deben proteger la piel de los agentes externos, las pomadas cobertoras forman una película muy impermeable que impide muy fuertemente la respiración cutánea. Muestran muy poca o ninguna penetración; el medicamento incorporado a la base se libera muy lentamente. Su acción se limita por lo tanto solo en la superficie de la piel. Bases adecuadas son las hidrófobas, como los geles hidrocarbonados y los geles silicona. ( 3 )

- b) Pomadas protectoras, tienen la tarea de impedir el contacto de las sustancias dañinas del exterior, especialmente en los productos químicos en el hogar y en el lugar de trabajo. Las pomadas protectoras de la luz deben proteger la piel de la influencia de la fracción roja de la luz del sol. Las pomadas protectoras muestran muy pequeña o ninguna penetración. Como base resultan adecuados los geles hidrocarbonados, geles silicona y hidrogeles que forman películas.
- c) Pomadas de penetración, son preparados que se obtienen con bases de lipogel, son capaces de penetrar incluso en regiones muy profundas de la piel y liberar la sustancia activa.
- d) Pomadas de resorción, son pomadas cuyos medicamentos migran través de la piel al torrente sanguíneo. La resorción del medicamento depende del tipo de la base de pomada utilizada y de las propiedades del medicamento.
- e) Pomadas refrescantes, actúan en la mayor parte de los casos por extracción de calor como consecuencia de la evaporación (agua o etanol). Así se reducen las sensaciones de calor y de tensión. Estas pomadas por lo tanto son aplicadas al tipo de piel con irritación o sensible. ( 3 )

### **2.8.3 BASES PARA UNGÜENTOS.**

#### **2.9.3.1 BASES HIDROCARBURADAS.**

Las bases hidrocarbурadas suelen ser la misma vaselina o una vaselina modificada con ceras o vaselina líquida para modificar la viscosidad. A la vaselina líquida gelificada mediante la adición de resina polietilénica también se le considera una base para ungüento hidrocarbурada, aunque con características de viscosidad inusuales.

Las bases para ungüento hidrocarbурadas se clasifican como bases oleaginosas junto con las bases preparadas con aceites fijos vegetales o con grasas de animales. Las bases de este tipo comprenden, lardo benzoinado, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón y otros aceites. Estas bases son emolientes, pero suelen requerir la adición de antioxidantes y otros conservadores. ( 2 )

La vaselina USP es un material insípido, inodoro y untoso que funde entre los 38 y 60°C y tiene un color ámbar a blanco. Muchas veces la vaselina se usa en forma externa sin modificaciones ni medicaciones adicionales por sus cualidades emolientes.

Usada como base para ungüento, la vaselina es muy compatible con una variedad de medicamentos. Las bases de este tipo son oclusivas y casi anhidras, de modo que proveen una estabilidad óptima para medicamentos como antibióticos. Como las bases hidrocarbурadas son oclusivas, aumentan la hidratación de la piel reduciendo la pérdida de agua en la superficie. ( 2 )

### **2.9.3.2 BASES ABSORBENTES.**

Las bases absorbentes son materiales anhidros hidrófilos o bases hidratadas que poseen capacidad para absorber agua adicional. Los primeros son bases anhidras que absorben agua para convertirse en emulsiones de agua en aceite y las segundas son emulsiones de agua en aceite que poseen la capacidad de absorber agua adicional. En este contexto la palabra absorción se refiere a la capacidad de la base para absorber agua. Los ejemplos de ambos tipos de bases son lanolina anhidra y lanolina.

La primera se convierte en la segunda mediante la adición del 30% de agua y la segunda a su vez, absorbe cantidades adicionales de agua. La lanolina es una compleja mezcla de sustancias, es probable que su capacidad para absorber agua sea más una característica del material que de un solo componente. ( 2 )

### **2.9.3.3 BASES LAVABLES CON AGUA.**

Las bases lavables con agua o bases emulsionadas, como se suele conocer a las cremas, representan el tipo de base para ungüentos que más se usa. Por mucho, la mayoría de los productos dermatológicos comerciales se formula en una base emulsionada o crema. Las bases emulsionadas son lavables y se sacan con facilidad de la piel o de la ropa. Pueden diluirse con agua, aunque tales adiciones son infrecuentes.

Como consecuencia de los adelantos de la química de los cosméticos sintéticos, el formulador de una base emulsionada se le puede presentar una desconcertante variedad de selecciones. Por fortuna, la base emulsionada puede subdividirse en tres partes partes componentes que se designan como la fase oleosa, el emulsivo y la fase acuosa. El agente medicinal puede incluirse en una de estas fases o agregarse a la emulsión formada. ( 2 )

La fase oleosa, a veces llamada fase interna, consiste típicamente en vaselina y/o vaselina líquida junto con uno o más alcoholes de alto peso molecular, como el alcohol cetílico o estearílico. Puede incluirse ácido esteárico si la emulsión ha de basarse en un jabón, como estearato de trietanolamina. En esta fórmula un exceso calculado de ácido esteárico imparte al producto terminado un aspecto perlado. ( 2 )



Para los vehículos destinados a liberar drogas se debe adoptar sistemas simplificados que reduzcan a un mínimo las interacciones físicas y químicas de los componentes y, por supuesto, cuesten lo menos posible. ( 2 )

#### **2.9.3.4 BASES HIDROSOLUBLES.**

Las bases para ungüentos solubles, como su nombre implica, consiste en componentes solubles o pueden comprender soluciones acuosas gelificadas. A menudo a estas últimas se les conoce como geles y en los últimos años se las ha formulado específicamente para aumentar al máximo la disponibilidad del componente activo.

Los componentes principales, que en algunos casos son los únicos, de las bases hidrosolubles, son los polietilenglicoles. Éstos son líquidos o sólidos careos identificados por números que indican más o menos el peso molecular.

La hidrosolubilidad de los vehículos de polietilenglicol no asegura la disponibilidad del principio activo que esta en el vehículo. Como la hidratación del estrato córneo es un factor importante en la penetración de la droga, el empleo de vehículos de polietilenglicol que son anhidros o no oclusivos hasta puede obstaculizar la absorción percutánea por deshidratación del estrato córneo. ( 2 )

## **2.9.4 PREPARACIÓN DE POMADAS.**

Las pomadas se preparan por tres métodos generales:

- a) Mezclado mecánico.
- b) Fusión.
- c) Formación de emulsiones.

El primer método se usa cuando los excipientes constan de agentes grasos blandos y aceites, el segundo método se emplea cuando los excipientes constan de ceras, el tercer método es aplicable cuando se hace necesaria la formación de emulsiones.

### **2.9.4.1 MEZCLADO MECÁNICO.**

Este método se procede triturando los excipientes en un mortero hasta que se obtenga una pomada homogénea. Se prefieren morteros cuando hay que incorporar mucho líquido o cuando hay que mezclar dos partes de muy diferente consistencia una muy compacta y otra muy blanda. En este caso se agrega a la parte más blanda la mitad de su volumen de la más blanda. Luego se logra la homogeneidad y se agrega el resto. ( 3 )

#### **2.9.4.2 MÉTODO DE FUSIÓN.**

Se mezclan sólidos que funden con facilidad, por ejemplo ceras, parafina sólida etc. con agentes blandos, lo mejor es fundir ambos y mezclarlos, agitar mientras se enfría la mezcla.

Se funden primero los componentes con punto de fusión más alto y luego se incorporan los componentes de menor punto de fusión manteniéndola mezcla a la temperatura de fusión total.

#### **2.9.4.3 FORMACIÓN DE EMULSIONES.**

Se hace a partir de dos soluciones una acuosa que entre otros agentes contiene la base y otra oleosa que entre otros agentes contiene los ácidos grasos. Al mezclar ambas fases se forma un jabón emulgente. El agregado de una fase a otra se efectúa a temperatura de 72 y 80° C con agitación constante hasta el enfriamiento. ( 3 )

El modo de preparación corre el riesgo que se produzca el fenómeno de sinéresis o separación de líquido. La temperatura de las fases puede ser menor si no hace falta fundir la fase oleosa. ( 3 )

## 2.9.5 PREPARACIONES DÉRMICAS.

Son preparados farmacéuticos que tienen propiedades terapéuticas sobre la piel y que como medicamentos se emplean para curar las alteraciones provocadas por las agresiones físicas, químicas o biológicas a las que se encuentra expuesta la piel.

Las formas farmacéuticas más empleadas son las siguientes: pomadas o ungüentos que son preparaciones sólidas de consistencia blanda, generalmente son soluciones o dispersiones de uno o más medicamentos en bases no acuosas, adecuadas y formuladas de tal manera que la preparación es esencialmente inmisible con la secreción de la piel. Son usados como emolientes para aplicar medicamentos a la piel con fines protectores, terapéuticos o profilácticos donde se desea un grado de oclusión. Puede contener conservadores antimicrobianos adecuados. ( 20 )

Las bases para ungüentos tiene la siguiente clasificación:

**Bases de hidrocarburos.** Sirven para mantener los medicamentos en contacto prolongado con la piel.

**Bases de absorción.** Estas bases se dividen en dos grupos: las que permiten la incorporación de soluciones acuosas en la formulación de una emulsión agua en aceite y las emulsiones agua en aceite que permiten la incorporación de cantidades mayores de soluciones acuosas. Algunos medicamentos son absorbidos mejor a partir de estas bases que de las bases de hidrocarburos. Las bases de adsorción son también usadas como emolientes.

**Bases removibles en agua.** Se les denomina de esta manera porque pueden ser removibles de la piel o de la ropa con agua. Este atributo las hace muy atractivas para fines cosméticos. Otras ventajas de estas bases es que pueden ser diluidas con agua favoreciendo de esta manera la absorción dérmica.

**Bases hidrosolubles.** Este grupo es el de las bases desgrasadas para ungüentos. Este tipo de bases ofrecen muchas de las ventajas de las bases removibles en agua y además no contienen sustancias insolubles en agua tales como petrolatum, lanolina anhidra o ceras. ( 20 )

## **2.10 CONCEPTO DE FORMULACIÓN MAGISTRAL.**

Desde los más tiempos remotos el hombre necesitó curar sus males mediante preparaciones empíricas, denominadas medicamentos. En los últimos tiempos fueron adquiriendo rango científico y se preparaban según técnicas farmacéuticas. Al principio el médico y farmacéutico eran una misma persona, pero con los árabes hay una separación de funciones. Posteriormente, los descubrimientos botánicos y químicos, la experimentación y las nuevas ideas y avances en las investigaciones científicas, fueron normalizadas las formulaciones magistrales, que eran casi las únicas prescripciones que se elaboraban y dispensaban en las oficinas de farmacia hasta principio del siglo actual.

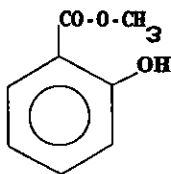
Con la revolución industrial y los nuevos descubrimientos, la obtención de principios activos, el aislamiento de otros y su síntesis hicieron que el farmacéutico no pudiera controlar estos en su propia farmacia. Aparecieron nuevas formas farmacéuticas, como los inyectables, los comprimidos, etc. todo ello confirma la aparición de la industria farmacéutica, que con su publicidad e información al médico hace que éste poco a poco vaya abandonando la formulación magistral, pasando a recetar las denominadas especialidades farmacéuticas, de difícil elaboración en la oficina de farmacia.

Sin embargo, actualmente se vuelven a prescribir fórmulas magistrales, quizá por ser de numerosas ventajas que para el enfermo conlleva este tipo de medicamento. Aparecen novedades terapéuticas que el médico necesita recetar y que la industria farmacéutica tardará en comercializar; puede dosificar a comodidad e incluso combinar varios principios activos en una sola forma farmacéutica. Se vuelve una formulación magistral actualizada con nuevos y eficientes medicamentos.

## 2.11 MONOGRAFIA DEL SALICILATO DE METILO.

### 2.11.1 PROPIEDADES FÍSICAS.

#### 2.11.1.1 ESTRUCTURA QUÍMICA.



#### 2.11.1.2 NOMBRES QUÍMICOS.

- a) Metil o-hidroxibenzoato
- b) Metil 2-hidroxibenzoato

#### 2.11.1.3 NOMBRE GENÉRICO.

Salicilato de metilo

#### 2.11.1.4 FÓRMULA MOLECULAR.

$C_8H_8O_3$

#### 2.11.1.5 PESO MOLECULAR.

152.2 g / mol

## **2.11.2 DESCRIPCIÓN.**

### **2.11.2.1 APARIENCIA.**

Líquido incoloro o líquido ligeramente amarillo, olor característico fuertemente aromático

## **2.11.3 PUNTO DE FUSIÓN.**

219°C a 224°C.

## **2.11.4 SOLUBILIDAD.**

Muy ligeramente soluble en agua, soluble 1 en 10 de alcohol (70%); miscible con alcohol (90%); soluble en éter y cloroformo.

## **2.11.5 ESPECTRO DE ABSORCIÓN ULTRAVIOLETA.**

Salicilato de metilo en alcohol, absorción máxima 238 mM (E 1%, 1cm cerca 570) y 306 mM (E 1%, 1cm cerca 280).

## **2.11.6 PROPIEDADES QUÍMICAS.**

### **2.11.6.1 INCOMPATIBILIDADES.**

Incompatible en presencia de álcalis y sales de hierro.

## **2.11.7 USOS.**

El salicilato de metilo es realmente absorbido a través de la piel, suele emplearse en ungüento o pomada, posee efecto analgésico por lo que es utilizado para aliviar procesos inflamatorios locales. ( 16 )



### **2.11.8 DOSIS.**

Tópica, 10 al 25%.

### **2.11.9 PRECAUCIONES.**

Puede utilizarse en niños y adultos como ungüento. El producto se aplica en la piel, friccionando suavemente el sitio elegido por un minuto (no más, para no quemar la piel).

### **2.11.10 REACCIONES ADVERSAS.**

Puede ocasionar vesicación cuando no se aplica adecuadamente.

### **2.11.11 VÍA DE ADMINISTRACIÓN.**

Aplicación cutánea. ( 16 ).

### **2.11.12 VALORACIÓN.**

Disolver 0.5 g del salicilato de metilo en 25 ml de etanol (96%), adicionar 0.05 ml de rojo de fenol en solución y neutralizar con NaOH 0.1 M . adicionar 50 ml de NaOH 0.1 M y calentar bajo un reflujo en un baño de agua por 30 minutos. Enfriar y titular con HCL 0.1 M. La diferencia entre la titulación representa el exceso de NaOH usado en la saponificación.

Cada ml de NaOH 0.1 M es equivalente a 15.21 mg de salicilato de metilo.

(19)

### 3.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En el siguiente proyecto se reformuló la “Pomada maravillosa” de salicilato de metilo y benzocaína, que al ser un medicamento magistral presentaba problemas de estabilidad física, tales como oscurecimiento y consistencia. Por lo que fue necesario llevar a cabo la caracterización fisicoquímica del componente activo (salicilato de metilo), la compatibilidad entre el componente activo con cada uno de los excipientes de la formulación y reformular con los excipientes más apropiados, en este caso fue necesario proceder a darle un mejor aspecto, así mismo enriquecerla con acetato de vitamina E, el cual tendrá dos funciones dentro de la formulación, como nutriente de la piel y actuar como un antioxidante, con esto se establecieron las especificaciones (FEUM, 7ª edición, 2000; BP, Vol I y II, 1993) que aseguraron que lo que se reformuló cumple con los atributos como son eficacia, seguridad y aceptación, y por el otro lado permitieran conocer con el mayor detalle posible las condiciones que afectan dichos atributos y la mejor forma de controlarlos por medio de límites establecidos.

## **4.0 OBJETIVOS.**

### **4.1 OBJETIVO GENERAL**

4.1.1 Desarrollar la reformulación de una pomada magistral de salicilato de metilo y benzocaína con base a estudios previos de caracterización fisico-química, compatibilidad y reformulación.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.**

4.2.1 Realizar la preformulación con base a estudios previos de caracterización y compatibilidad del salicilato de metilo y los posibles excipientes a utilizar.

4.2.2 Seleccionar mediante los estudios de reformulación el tipo de excipientes así como su concentración.

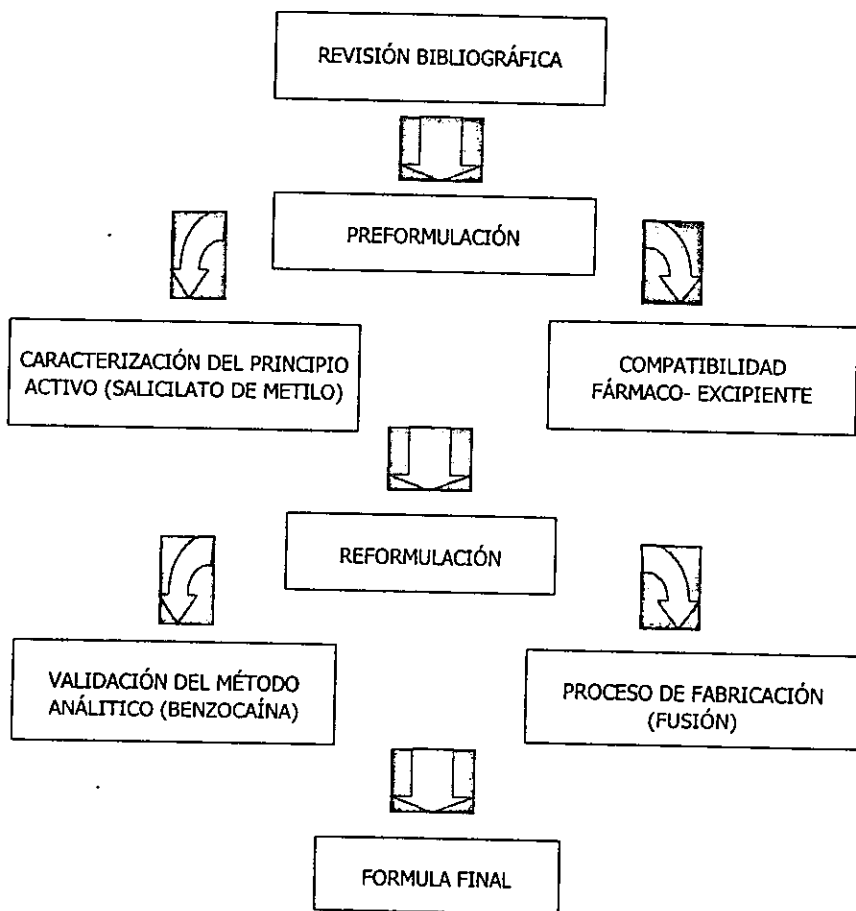
4.2.3 Obtención de la fórmula magistral del producto que cumpla con las especificaciones establecidas, para su posterior uso por pacientes que al practicar algún deporte se les presentan problemas musculares.

4.2.4 Establecer las especificaciones que permitan controlar todas aquellas variables que afectan la estabilidad física (consistencia, aspecto físico) de la forma farmacéutica.

## 5.0 HIPOTESIS DE TRABAJO.

Muchos factores influyen en la calidad de un medicamento, en este caso la pomada de salicilato de metilo al ser un medicamento magistral que se vende en la farmacia de la F.E.S. Zaragoza no presenta una estabilidad física adecuada y por lo tanto su calidad se ve disminuida, mediante los estudios de caracterización fisico-química, compatibilidad y reformulación, se evaluarán los factores que intervienen en la estabilidad (consistencia, aspecto físico) de la formulación, con el fin de mejorar determinadas especificaciones del producto. De esta manera se podrá obtener un producto aceptable y que cumpla con las especificaciones de control de calidad.

## 6.0 DIAGRAMA DE FLUJO



## 7.0 MATERIAL Y MÉTODOS.

### 7.1 MATERIAL.

- |                                             |               |
|---------------------------------------------|---------------|
| -Agitadores de vidrio,                      | Marca pyrex.  |
| -Barra magnética,                           | Marca spinbar |
| -Bureta de 10 y 25 ml,                      | Marca pyrex.  |
| -Pinza para bureta.                         |               |
| -Frascos viales transparentes 10 ml.        |               |
| -Pícnometro para líquidos 25 ml,            | Marca pyrex.  |
| -Pipetas volumétricas 1 y 2 ml,             | Marca pyrex.  |
| -Probeta graduada 100 ml,                   | Marca kimax.  |
| -Matraces volumétricos 10 ml,               | Marca pyrex.  |
| -Matraces bola 250 ml,                      | Marca pyrex.  |
| -Embudos de separación 250 ml,              | Marca pyrex   |
| -Vasos de precipitado de 100 ml.            | Marca kimax   |
| -Refrigerante recto.                        |               |
| -Termómetro -10 a 150° C.                   |               |
| -Vasos de acero inoxidable de 250 ml y 1 L. |               |
| - Tubos de ensayo de 10 ml.                 | Marca pyrex   |

### 7.1.1 EQUIPO.

- |                                   |                                    |
|-----------------------------------|------------------------------------|
| -Estufa de estabilidad 20° C,     | Caisa INC 2.4.2. TR.               |
| -Estufa de estabilidad 40° C,     | Caisa INC 2.4.2. TR.               |
| -Estufa de estabilidad 50° C,     | Caisa INC 2.4.2. TR.               |
| -Refrigerador,                    | Nieto.                             |
| -Parrilla de agitación magnética, | Corning Stiler/hot plate, PC SR 5. |
| -Caframo propelas tipo marina.    |                                    |

### 7.1.2 INSTRUMENTOS.

- |                             |                                          |
|-----------------------------|------------------------------------------|
| -Balanza analítica digital. | Ohaus, AS 120.                           |
| -Potenciómetro.             | Orion Research, 701 A/digital ionalyzer. |

### 7.1.3 MATERIAS PRIMAS.

- |                        |      |
|------------------------|------|
| - Salicilato de metilo | G.F. |
| - Guayacol             | G.F. |
| - Alcanfor             | G.F. |
| - Benzocaína           | G.F. |
| - Trementina           | G.F. |
| - Lanolina anhidra     | G.F. |
| - Vaselina sólida      | G.F. |

- Cera de abeja blanca G.F.
- Acetato de vitamina E G.F.

#### **7.1.4 REACTIVOS.**

- Cloroformo. J.T Baker
- Tetracloruro de carbono. J.T.Baker
- Etanol. J.T.Baker
- Agua.

#### **7.1.5 SOLUCIONES REACTIVO (SR), SOLUCIONES INDICADORAS (SI), SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS (SV).**

- Ácido clorhídrico 0.5 N y 0.1 N.
- Hidróxido de sodio 0.1 M.
- Tiosulfato de sodio 0.1 M.
- Hidróxido de potasio en etanol SR 0.5 N.
- Yodo Bromuro SR.
- Yoduro de potasio SR.
- Rojo de fenol SI.
- Fenolftaleina SI.
- Almidón SI.



## 7.2 MÉTODO GENERAL DE PROYECTO.

- 1) Los estudios de preformulación consistieron en:
  - a) La caracterización del componente activo (salicilato de metilo) comprendiendo las pruebas de apariencia, solubilidad, valoración del componente activo, reacciones de identidad, índice de acidez, índice de refracción y la densidad relativa.
  - b) La compatibilidad entre el componente activo (salicilato de metilo) con cada uno de los excipientes de la formulación, sometiendo a diferentes condiciones de temperatura 4°C, 20°C, 40°C y luz blanca, se hizo la evaluación por tres meses, al primer mes cada semana, al segundo mes cada quince días y al final del tercer mes se hizo la última evaluación, lo cual se determinó la posible degradación mediante cromatografía en capa fina (utilizando como sistema de elución cloroformo : etanol 1:1).

Matriz de tratamiento en la compatibilidad fármaco-excipiente.

PRINCIPIO ACTIVO. SALICILATO DE METILO)	4°C	20°C	40°C	LUZ BLANCA
GUAYACOL				
ALCANFOR				
BENZOCAINA				
TREMENTINA				
LANOLINA ANHIDRA				
VASELINA SÓLIDA				
CERA DE ABEJA BLANCA				
VITAMINA E				

c) Se evaluó la hidrólisis ácida, básica, oxidación y reducción de la siguiente manera:

- I) Se añadió en un tubo de ensaye 1 ml del componente activo (salicilato de metilo) con 5 ml ácido clorhídrico 10%, se calentó a 60°C por 1 hora en un baño maria.
- II) Se añadió en un segundo tubo de ensaye 1 ml de salicilato de metilo con 5 ml hidróxido de sodio 10%, se calentó a 60°C por 1 hora en un baño maria.
- III) Se añadió en un tercer tubo de ensaye 1 ml de salicilato con 5 ml dióxido de hidrógeno 3.8%, se calentó a 60°C por 1 hora en un baño maria.
- IV) Se añadió en un cuarto tubo de ensaye 1 ml de salicilato de metilo con trozos de zinc y ácido clorhídrico 10%, se calentó a 60°C por 1 hora en un baño maria.

Se observó su apariencia y se evaluó la posible degradación por medio de cromatografía en capa fina (utilizando como sistema de elución cloroformo : etanol 1:1).

- 2) Se procedió a realizar una reformulación partiendo de una formulación magistral ya dada, que consistió en la fabricación de 3 lotes a nivel laboratorio, modificando la concentración de la cera (viscosante) con el fin de obtener mayor consistencia en la pomada, se utilizaron excipientes de la calidad especificada que le permitiera darle una mejor apariencia (trementina y lanolina menos oscura) y se enriqueció la formulación con vitamina E (antioxidante).
- 3) Establecida la formulación se fabricaron 3 lotes de 1 kg a nivel piloto con las cantidades y los excipientes adecuados.
- 4) Se efectuó la validación del método analítico de la benzocaína incluyendo cada uno de los parámetros principales como linealidad del sistema, precisión del sistema, linealidad del método, precisión del método (reproducibilidad), la exactitud, repetibilidad al 100 % y la especificidad de la muestra.
- 5) Se efectuaron los análisis de control inicial al producto terminado (pH, valoración del salicilato de metilo, homogeneidad, rancidez, penetrabilidad, índice de yodo, índice de ésteres, índice de saponificación, límites microbianos). Se realizó el acondicionamiento del producto final.(20)

### **7.3 PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA DE LA FORMA FARMACÉUTICA.**

- a) En un vaso de acero inoxidable 1 L fundir la vaselina sólida, aplicando agitación (15-35 rpm) y una temperatura de 50°C-60°C.
- b) Disolver la cera de abeja e incorporar la lanolina y mezclar.
- c) Mezclar a y b controlando la temperatura de calentamiento entre 70°C-80°C, aplicando agitación de 20 rpm (mezcla 1).
- d) Adicionar la vitamina E, acetato a la mezcla anterior (mezcla 1).
- e) En un segundo vaso de acero inoxidable 250 ml disolver el alcanfor y la trementina a una temperatura de 70-80°C (mezcla 2).
- f) Mezclar en un tercer vaso de 250 ml el guayacol con el salicilato de metilo calentando a 50°C (mezcla 3).
- g) Incorporar la mezcla 2 y 3 a la mezcla 1 de forma lenta.
- h) Añadir la benzocaina a la mezcla final de forma lenta y verificando la solubilidad total.
- i) Verificar la homogeneidad de la mezcla anterior y retirar el calentamiento gradualmente hasta alcanzar la temperatura ambiente. Aumentar la agitación conforme el producto adquiere características sólidas. (si es necesario colocar en baño de hielo)
- j) Recibir el producto en una bolsa de plástico, cerrar herméticamente e identificar, tomar una muestra representativa del lote y realizar los controles establecidos.

#### 7.4.1 VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS. ( El método validado es el que corresponde a la valoración de la benzocaina)

##### a) LINEALIDAD DEL SISTEMA:

Determinar la linealidad del sistema construyendo una curva de calibración de una misma solución patrón y utilizando 5 diferentes concentraciones, haciendo el 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 de un fármaco en una forma farmacéutica, deberá estar incluida la concentración seleccionada como 100 %.

CRITERIO:

$$CV \leq 1.5 \%$$

$$R \geq 0.99, \quad r_2 \geq 0.98.$$

##### b) PRECISION DEL SISTEMA:

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

CRITERIO:

$$CV \leq 1.5 \%$$

### c) LINEALIDAD DEL MÉTODO.

Se determina a partir de placebos adicionados de cuando menos 3 diferentes cantidades de la sustancia de interés, (placebos cargados), cada uno de manera independiente, haciendo los análisis por triplicado.

Las concentraciones de los placebos cargados deben ser las adecuadas para que, utilizando el método propuesto, las concentraciones de las soluciones finales a analizar esten dentro del intervalo de la linealidad del sistema, incluyendo siempre la correspondiente al 100 %.

#### CRITERIO:

Cantidad adicionada Vs cantidad recuperada:  $m = 1$ ,  $b = 0$ ,  $r^2 \geq 0.98$ .

Los porcentos recuperados y los CV a cada nivel y los globales de todo el intervalo de la linealidad deben estar de acuerdo a :

Método	Promedio de recobro	CV
Cromatográficos	98 – 102 %	$\leq 2 \%$
Titrimétricos	98 – 102 %	$\leq 2 \%$
Químicos y espectrofotométricos	97 – 103 %	$\leq 3 \%$
Microbiológicos	95 – 105 %	$\leq 5 \%$

d) EXACTITUD Y REPETIBILIDAD AL 100%.

Se determina de cuando menos, 6 placebos cargados de manera independiente con la cantidad necesaria de la sustancia de interés para obtener la concentración del 100 %, utilizando el método propuesto, haciendo el análisis en las mismas condiciones de operación y por el mismo analista.

CRITERIO:

El porcentaje recuperado y el CV deberán estar de acuerdo con el criterio anterior.

e) PRECISION (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. ( 21 )

CRITERIO:

El CV total debe cumplir con los siguientes criterios.

MÉTODO	CV
Cromatográficos	$\leq 2 \%$
Químicos y espectrofotométricos	$\leq 2 \%$
Microbiológicos	$\leq 5 \%$

f) 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 otras sustancias presentes.

Criterio: Confirmar que el método desarrollado es capaz de cuantificar la sustancia de interés sin que exista interferencia de otras sustancias presentes.

La determinación debe ser efectuada por un mismo analista.( 21 )





ANÁLISIS	LÍMITES	RESULTADOS	BIBLIOGRAFIA
ACIDEZ	No más de 0.4 ml de NaOH 0.1 M es requerido para restaurar el color azul.	cumple	19
ÍNDICE DE REFRACCIÓN	1.535 A 1.538	1.53	19
DENSIDAD RELATIVA	1.180 A 1.186	1.1839	19,20
VALORACIÓN	Contiene no menos del 99.0% y no más del 105% de C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	1) 99.83%. 2) 99.90%	19

**Tabla II.** Resultados de análisis de control inicial a principio activo (salicilato de metilo).

## 8.2 ESTABILIDAD FISICO-QUÍMICA DEL COMPONENTE ACTIVO.

Muestra: Salicilato de metilo.

Condición	Degradación	Sin degradación
Hidrólisis básica NaOH 10%		*
Hidrólisis ácida HCl 10 %		*
Oxidación H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 3.8 %		*
Reducción Zn + HCL 10%		*

Tabla III. Resultados del estudio de estabilidad fisico-química del principio activo (salicilato de metilo).

### 8.3 ESTUDIOS DE COMPATIBILIDAD FÁRMACO- EXCIPIENTE.

Principio activo (salicilato de metilo- excipiente).	4° C	20° C	40° C	Luz Blanca
Guayacol	-	-	-	-
Alcanfor	-	-	-	-
Benzocaína	-	-	-	-
Trementina	-	-	-	-
Lanolina anhidra	-	-	-	-
Vaselina sólida	-	-	-	-
Cera de abeja blanca	-	-	-	-
Acetato de vitamina E.	-	-	-	-

(+) Degradación

(-) No degradación

**Nota:** La variable de respuesta fue mediante cromatografía en capa fina.

**Tabla IV.** Resultados del estudio de compatibilidad del principio activo-excipientes a diferentes condiciones de temperatura 4°C, 20°C, 40°C y luz blanca. (después de 3 meses)

## 8.4 FORMULACIÓN.

NÚMERO DE LOTE	1	2	3	4
MATERIA PRIMA	gr/100%	gr/100%	gr/100%	gr/100%
SALICILATO DE METILO	12	12	12	12
GUAYACOL	3	3	3	3
ALCANFOR	3	3	3	3
BENZOCAÍNA	3	3	3	3
TREMENTINA	4	4	4	4
LANOLINA ANHIDRA	37	37	37	37
VASELINA SÓLIDA	37	37	37	37
CERA DE ABEJA BLANCA	1.0	1.2	1.5	1.8
ACETATO DE VITAMINA E	3.205	3.205	3.205	3.205

**Tabla V.** Formulación de cuatro lotes del producto modificando la concentración del viscosante (cera de abeja), para obtener un lote con la consistencia adecuada (lote 3), con posterior inclusión de un antioxidante (acetato de vitamina E).

## 8.5 TABLA DE ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO.

( Lote 1 )

Analisis	Limites	Resultado	Bibliografía
Apariencia	Semisólido de consistencia suave, aroma característico, homogéneo color café claro.	Pasa la prueba.	20
Homogeneidad	Libre de aglomerados y cuerpos extraños.	Pasa la prueba.	19
PH	No debe variar más de 0.02 unidades por muestra.	Pasa la prueba.	3,20
Rancidez	S/L	7.2711	3
Penetrabilidad	10-50 mm	40 mm	3
Índice de ester	Máx 10 %	9.6870 %	20
Índice de saponificación	3-30 %	11.8600 %	20
Límites microbianos	Menos de 10 U.F.C. por ml de muestra.	Pasa la prueba.	20
Índice de yodo	Menor de 20 para 1 g de muestra.	11.9940	20
Valoración del salicilato de metilo	No menos del 99% y no más del 100.50%.	103.8232 %	19
Valoración de la benzocaína	No menos del 97% y no más del 105.0%.	99.00 %	19

Tabla VI. Resultados obtenidos como análisis de control a producto terminado (lote1).

## 8.5 TABLA DE ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO.

( Lote 2 )

ANALISIS	LIMITES	RESULTADOS	BIBLIOGRAFIA
Apariencia	Semisólido de consistencia suave, aroma característico, homogéneo color café claro.	Pasa la prueba.	20
Homogeneidad	Libre de aglomerados y cuerpos extraños.	Pasa la prueba.	19
PH	No debe variar más de 0.02 unidades por muestra	Pasa la prueba.	3, 20
Rancidez	S/L	11.9865	3
Penetrabilidad	10-50 mm	45 mm	3
Indice de ester	Máx 10 %	6.7807 %	20
Indice de saponificación	3-30 %	13.5812 %	20
Limites microbianos	Menos de 10 U.F.C por ml de muestra.	Pasa la prueba.	20
Indice de yodo	Menor de 20 para 1 g de muestra.	8.6174	20
Valoración del salicilato de metilo	No menos del 99.0 % y no más del 100.50 %	99.7608 %	19
Valoración de la benzocaína	No menos del 97.0 % y no más del 105.00 %	99.1600 %	19

**Tabla VII.** Resultados obtenidos como análisis de control a producto terminado (lote 2).

## 8.5 TABLA DE ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO.

(LOTE 3)

ANALISIS	LIMITES	RESULTADO	BIBLIOGRAFIA
Apariencia	Semisólido de consistencia suave, aroma característico, homogéneo color café claro.	Pasa la prueba.	20
Homogeneidad	Libre de aglomerados y cuerpos extraños.	Pasa la prueba.	19
PH	No debe variar mas de 0.02 unidades por muestra	Pasa la prueba.	3, 20
Rancidez	S/L	7.5595	3
Penetrabilidad	10-50 mm	35 mm	3
Indice de ester	Máx 10 %	7.9945 %	20
Indice de saponificación	3 a 30 %	13.8123 %	20
Limites microbianos	Menos de 10 U.F.C por ml de muestra.	Pasa la prueba.	20
Indice de yodo	Menor de 20 para 1 g de muestra.	11.6023	20
Valoración del salicilato de metilo	No menos del 99% y no más del 100.50%.	100.1506 %	19
Valoración de la benzocaína	No menos del 97% y no más del 105.00%.	100.9100 %	19

Tabla VIII. Resultados obtenidos como análisis de control a producto terminado (lote 3).



## 9.0 ANALISIS DE RESULTADOS.

Sabiendo que la "pomada maravillosa es un medicamento magistral que se vende en la F.E.S Zaragoza, al no presentar la estabilidad física se procedieron a realizar estudios iniciales de caracterización físico-química del componente activo salicilato de metilo tales como: apariencia, solubilidad, reacciones de identidad, acidez, índice de refracción, densidad relativa, valoración, con base a la revisión bibliográfica se obtuvo información acerca de su actividad farmacológica, así como propiedades físico-químicas. A partir de esto se procedió a realizar la compatibilidad del fármaco con cada uno de los excipientes a diferentes condiciones de prueba luz, temperatura 4°C, 20°C, 40°C. Con base en el estudio realizado, se observó que no hubo incompatibilidad del principio activo con ninguno de los componentes de la formulación como queda establecido en la tabla IV del apartado de resultados.

Posteriormente se fabricaron 3 lotes a nivel laboratorio modificando la concentración del agente viscosante (cera de abeja) para aumentar la consistencia, así mismo se incorporó la vitamina E, teniendo dos funciones: como nutriente de la piel y antioxidante.

Establecida la formulación y teniendo como fórmula final la columna 3 de la tabla V en la que se indica la concentración en gr/100% de cada uno de los excipientes de la formulación, se fabricaron tres lotes de 1 kg a nivel piloto, durante la fabricación de los mismos fueron controladas las variables temperatura, velocidad de mezclado y tiempo de mezclado que resultarían críticas para el proceso de manufactura de la pomada,

a continuación se realizaron los análisis de control de calidad correspondientes: apariencia, homogeneidad, pH, rancidez, penetrabilidad, índice de ester, índice de saponificación, índice de yodo, límites microbianos y valoración. El producto aprobó las especificaciones antes mencionadas estableciéndose su certificado de análisis, lo que nos garantiza una forma farmacéutica con la calidad requerida.

Simultáneamente se realizó la validación del método analítico de la benzocaína para determinar la uniformidad del producto, ya que este también es un principio activo que se encuentra en una proporción menor (1:4) con respecto al salicilato de metilo. Con la información anterior se determinó que la pomada cumple con el objetivo del proyecto.

## 10.0 CONCLUSIONES.

1. La revisión bibliográfica realizada al salicilato de metilo nos permitió conocer información general sobre las propiedades generales tanto fisico-químicas como farmacológicas así como posibles interacciones en condiciones extremas.
2. Los estudios de preformulación nos dieron la pauta para conocer alguna posible interacción del principio activo con los excipientes.
3. Mediante los estudios de reformulación se logró obtener una pomada de mayor consistencia y de mejor aspecto físico.
4. Al realizar los estudios de control de calidad al producto terminado se obtuvo un producto que se encuentra dentro de los límites especificados (BP, vol I y II 1993 y F.E.U.M 7ª ed 2000) por lo tanto es un producto con la calidad requerida.

## 11.ANEXO 1.

Tabla XV. MÉTODOS DE ANÁLISIS GENERAL PARA LA POMADA DE SALICILATO DE METILO (FEUM 7ª EDICIÓN 2000, BP VOL I y II 1993).

ANÁLISIS	LÍMITES
Pruebas de identificación	a) Se desarrolla un color violeta. b) El p.f. del precipitado es de 100°C a 105°C.
Claridad y color de la solución	La muestra no es más intensamente colorida que la solución de referencia, solución Y7.
Prueba de acidez	No más de 0.4 ml de hidróxido de sodio es requerido para producir el color azul.
Índice de refracción	1.535 a 1.538.
Densidad relativa.	1.180 a 1.186
Valoración	Contiene no menos del 99% y no más del 105% de salicilato de metilo.
Índice de hidroxilo	250 a 300
Índice de yodo	Menor de 20 para 1 g de muestra.

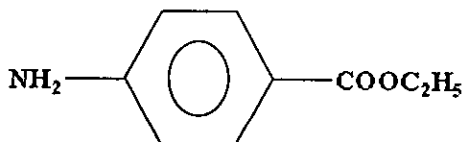
ANÁLISIS	LÍMITES
Indice de éster.	Máx 10%
Indice de saponificación.	3-30%
Limites microbianos.	Menos de 10 U.F.C. por ml de muestra.
pH.	No debe variar mas de 0.02 unidades por muestra.

## 12. ANEXO 2.

### 12.1 MONOGRAFIA CORRESPONDIENTE A LA BENZOCAÍNA.

#### 12.1.1 PRÓPIEDADES FÍSICAS.

##### 12.1.1.1 ESTRUCTURA QUÍMICA.



##### 12.1.1.2 NOMBRES QUÍMICOS.

Éster etílico del ácido 4-aminobenzoico.

Etil aminobenzoato.

Etil 4-aminobenzoico.

##### 12.1.1.3 NOMBRE GENÉRICO.

Benzocaína.

##### 12.1.1.4 FÓRMULA MOLECULAR.

$C_9 H_{11} NO_2$

##### 12.1.1.5 PESO MOLECULAR.

165.2 g/mol.

##### 12.1.1.6. APARIENCIA.

Cristales blancos e inodoros o polvo cristalino blanco.

### **12.1.1.7 PUNTO DE FUSIÓN.**

88 A 92° C.

### **12.1.1.8 SOLUBILIDAD.**

Soluble 1 en 2500 de agua, 1 en 8 de alcohol, 1 en 2 de cloroformo y 1 en 4 de éter, soluble en parafina líquida y en ácidos diluidos.

### **12.1.1.9 INCOMPATIBILIDAD.**

Es incompatible con ácido cítrico.

### **12.1.1.10 USOS.**

La benzocaína es un anestésico superficial del tipo éster, es no irritante y ha sido considerado de baja toxicidad sistémica. Suele emplearse en unguento para aliviar el dolor asociado con úlceras y heridas. La benzocaína puede estar contenida en cremas, ungüentos, comprimidos y supositorios.

### **12.1.1.11 REACCIONES ADVERSAS.**

Puede ocasionar ligero enrojecimiento de la piel cuando no se aplica en forma adecuada.

### **12.1.1.11 DOSIS.**

Tópica, al 1 a 20%, como crema o unguento cutáneo ( 16 )

### 12.1.1.12 VALORACIÓN BIBLIOGRÁFICA.

Método de valoración potenciométrica (MV). ( 19 )

#### PREPARACIÓN DE LA MUESTRA (BENZOCAÍNA POMADA).

Pesar aproximadamente una cantidad de pomada, equivalente a 200 mg de benzocaína, transferir a un embudo de separación de 125 ml. y disolver la pomada en 50 ml de éter, realizar 3 extracciones con porciones de 25 ml de ácido clorhídrico 1 N, filtrar cada porción. Enfriar la solución en un baño de hielo a 10°C y titular con nitrito de sodio 0.1M, determinar el punto final potenciométricamente usando electrodo combinado (platino-calomel). Realizar la determinación de un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de solución 0.1 M de nitrito de sodio es equivalente a 16.52 mg de benzocaína. ( 19 )



## 12.2 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANÁLITICO DE LA BENZOCAINA

### 12.2.1 LINEALIDAD DEL SISTEMA.

Concentración	Volumen gastado
mg/mL	mL
3.2	9.3
3.2	9.4
3.6	10.7
3.6	10.6
4.0	12.0
4.0	11.8
4.4	13.2
4.4	13.3
4.8	14.6
4.8	14.3

**Tabla IX.** Resultados de la linealidad del sistema para benzocaina.

Ecuación de la recta

$r = 0.9986$

$Y = 1.0591X + (-0.2500)$

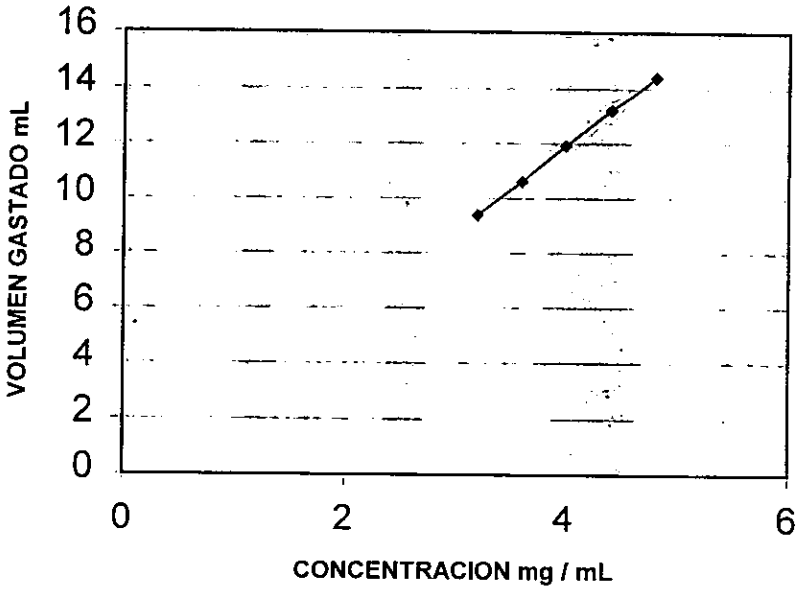
$r^2 = 0.9973$

$CV = 0.6323 \%$

**Criterio.**  $r \geq 0.99$

$r^2 \geq 0.98$      $CV \leq 1.5\%$

### LINEALIDAD DEL SISTEMA



Gráfica 1. Representación gráfica de la linealidad del sistema de la benzocaína ( volumen gastado mL Vs concentración mg/mL)  
Rango de concentración: 3.6 mg/ml a 4.8 mg/ml.

### 12.2.2 PRECISION DEL SISTEMA.

Concentración	Volumen gastado
mg/mL	mL
4.0	11.9
4.0	12.0
4.0	12.0
4.0	11.9
4.0	11.9
4.0	11.8

**Tabla X.** Resultados de la precisión del sistema para la benzocaina.

$$DE = 0.07527$$

$$CV = 0.6316 \%$$

#### **Criterio.**

Puesto que el  $CV \leq 1.5 \%$ , el sistema se considera preciso.

### 12.2.3 LINEALIDAD DEL METODO.

Cantidad adicionada	Cantidad recuperada	% Recuperado
mg/mL	mg/mL	
3.2	3.2265	100.83
3.2	3.2384	98.30
3.2	3.1545	99.97
3.6	3.5388	100.50
3.6	3.5640	99.07
3.6	3.5460	101.20
4.0	3.9988	99.00
4.0	3.9664	99.16
4.0	3.9856	100.91
4.4	4.4220	98.66
4.4	4.4400	98.58
4.4	4.4440	98.46
4.8	4.7553	99.64
4.8	4.7356	101.00
4.8	4.7164	98.26

**Tabla XI.** Resultados de linealidad del método para benzocaína.

Ecuación de la recta.

$$Y=1.7234X+0.9870$$

A=1.723 donde A es la ordenada al origen.

B=0.9870 donde B es la pendiente.

$$r=0.9972$$

$$r^2= 0.9944$$

$$CV= 1.0766$$

Promedio de recobro= 99.56 %

**Criterio para métodos Químicos y espectrofotométricos:**

Promedio de recobro 97 -103 %

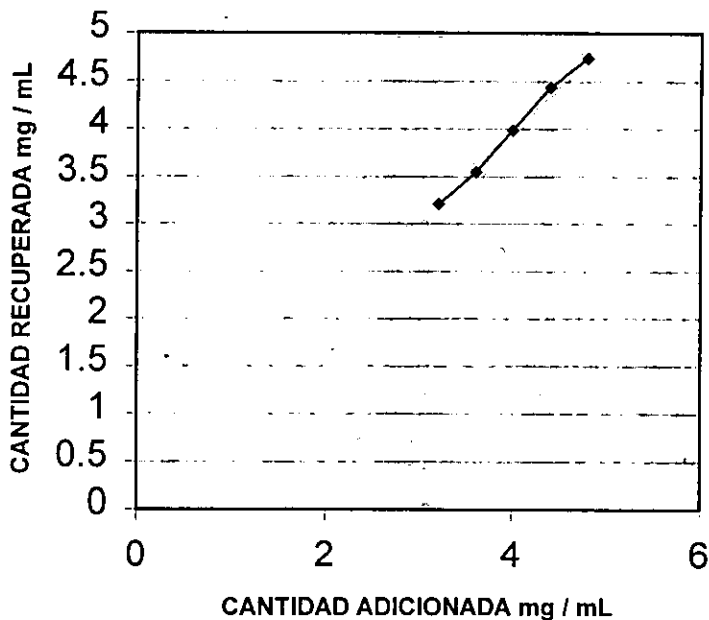
$$CV \leq 3 \%$$

$$r^2 \geq 0.98$$

$$m = 0$$

$$B = 1$$

### LINEALIDAD DEL MÉTODO DE LA BENZOCAINA



Gráfica 2. Representación gráfica de la linealidad del método de la benzocaina ( cantidad recuperada mg / mL Vs cantidad adicionada mg / mL).  
Rango de concentración: 3.6 mg/ml a 4.8 mg/ml.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

### 12.2.4 PRECISIÓN DEL MÉTODO (REPRODUCIBILIDAD).

ANALISTA

		1	2
		97.13	97.04
	1	98.00	99.16
D		97.90	98.63
I			
A		97.00	97.60
	2	98.85	99.74
		98.42	97.51

**Tabla XII.** Muestra los resultados obtenidos en la evaluación de la reproducibilidad del método.

CV= 0.888 %

**Criterio:**

Como  $CV \leq 3 \%$  se cumple el criterio para métodos químicos.

### 12.2.5 EXACTITUD Y REPETIBILIDAD AL 100%.

<b>% Adicionado</b>	<b>% Recuperado</b>	<b>Cant. adicionada</b>	<b>Cant. recuperada</b>
		<b>mg/mL</b>	<b>mg/mL</b>
100	94.19	4.0	3.7676
100	96.45	4.0	3.8580
100	94.40	4.0	3.7760
100	94.27	4.0	3.7708
100	95.12	4.0	3.8048
100	94.93	4.0	3.7972

**Tabla XIII.** Resultados de exactitud del método al 100%

**1. Con el coeficiente de variación (CV).**

$$CV = S/x * 100$$

Criterio de aceptación  $CV < 3\%$

$$CV = 0.8945 \%$$



### 12.2.6. ESPECIFICIDAD.

NÚMERO DE MUESTRAS		VOLUMEN mL
Placebo	1	0
	2	0
	3	0
	4	0
	5	0
	6	0
Placebo cargado (100%)		12.0

Tabla XIV. Resultados de especificidad.

Blanco: placebo.

Se determinó el análisis de 6 muestras de placebo de manera independiente y se comparó su respuesta contra un placebo cargado con una concentración del 100 %.

### 13.0 BIBLIOGRAFIA.

- 1.0 Hansel H C. Introduction pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems. 4 ed. U.S.A: Lea & Febiger, 1985: 96-130.
  
- 2.0 Remington G. Farmacia. 17ª ed. Buenos Aires: Médica panamericana, 1990: 445-459, 2041-2047, 2135-2147.
  
- 3.0 Helman J. Farmacotecnia teórica y práctica. 4 ed. México: Continental S.A de C.V., 1984: Tomo II: 176-223.
  
- 4.0 Chriatopher T. Modern pharmaceutics drugs and the pharmaceutical sciences. 2ª ed. U.S.A: Marcel Dakker, Inc. 1990: Vol 40: 229, 269, 299, 302, 319-321, 332-335, 349-350, 748-749..
  
- 5.0 Lachman L. The theory and practice of industrial pharmacy. Philadelphia: Lea and Febiger, 1986: 192-194, 520, 536-538.
  
- 6.0 Hoover J E. Dispersing of medication. U.S.A: Mack publishing company, 1976: 24-27.

7.0 Barry W. B. Dermatological Formulations percutaneous absorption. U.S.A: Marcel Dekker, inc., 1984: Vol 18 33-37, 72, 97, 211, 300-333.

8.0 Cartensen T J. Drug stability principles and practices. New York: Marcel Dekker, inc., 1990: Vol 43: 354-370.

9.0 Lieberman A. Rienger. Pharmaceutical dosage forms disperse systems. U.S.A: Marcel Dekker, Inc., 1988: Vol 1: 8-11, 28, 99, 50-56, 202-203, 199-240, 228-236, 285-288, 346-351, 357, 367.

10 Smolinske S C. Handbook of food, drug, and cosmetic excipients. Florida: C.R.C. Press, Inc., 1992: 41.

11 Block S. S. Desinfection, sterilization, and preservation. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1977: 757.

13. Wickliffe B. Relation of pH to preservative effectiveness II, neutral and basic media. J. Pharm. Sci. 1964; 53: 769-773.

14 Entekin D. N. Relation of pH to preservative effectiveness I. Acid media. J. Pharm. Sci. 1964; 50: 743-746.

15 Akers J. Michael. Considerations in selecting antimicrobial preservatives for parenteral products development. Pharm Tech. 1984; 8 : 36-46.

16 Martindale. The extra pharmacopeia, 28 th ed. London: The pharmaceutical press, 1983: 263-264.

17 American pharmaceutical association. Handbook of Pharmaceutical excipients. Washington, D. C. The pharmaceutical society of Great Britain, Londres, 1986: 194-195.

18 Clarke E. G. Isolation and identification of drugs: London pharmaceutical press, Great Britain, 1974: 214, 235, 420.

19 British Pharmacopeia. London: London Her Majesty's Stationery office, 1993: vol I, Vol II: 422.

20 Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 7ª ed. México: Comisión permanente de los estados Unidos Mexicanos, 2000: 147; 164; 165; 189; 190; 191; 192; 193; 194; 195; 196; 209; 210; 211; 212; 224; 294; 855; 856.

21. Comité de Elaboración de Guías Oficiales de Validación de la Dirección General de Control de insumos para la Salud. Secretaría de salud, Métodos analíticos de validación, 1999.
22. Lual. Componentes para programas de validación de métodos analíticos, Pharma News (4), 39-42 (1993).
23. Lual. Modelos estadísticos y validación de métodos analíticos, Pharma News (4), 32-44 (1993).
24. Tesis. Reformulación de un agente antibacterial urinario y validación del método analítico. Martínez Martínez Rocio.