

00524
2.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**“ DESARROLLO DE UNA FORMULACION EN
CREMA CONTENIENDO UN FARMACO CON
ACCION ANTIINFLAMATORIA Y ANESTESICA
LOCAL ”**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
AIDE ALMOGABAR ZARATE



MEXICO, D.F. **EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA**

2003.

A



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.

PAGINACION DISCONTINUA

Jurado asignado:

Presidente	Prof. MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS
Vocal	Prof. FRANCISCO GARCIA OLIVARES
Secretario	Prof. Ma. ESTHER HERNANDEZ JIMENEZ
1er. Suplente	Prof. LILIANA AGUILAR CONTRERAS
2do. Suplente	Prof. ERNESTINA HERNANDEZ GARCIA

Sitio en donde se desarrolló el tema.

Grupo Industrial Farmex S.A. de C.V.

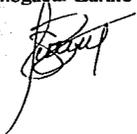
Asesor

María Esther Hernández Jiménez



Sustentante

Aide Almogábar Zárate



B

DEDICATORIA

A mis tías Cristina y Silvia:

Les dedico este trabajo como una muestra de gratitud y cariño sabiendo de antemano que jamás existirá una forma de agradecer todos sus esfuerzos realizados, pero sobre todo gracias por acompañarme siempre en mi vida.

AGRADECIMIENTOS

Les agradezco a todos aquellos profesores que me han dejado sus valiosas enseñanzas.

C

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
CAPITULO I	
1. FUNDAMENTO TEÓRICO	3
1.1 Teoría de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos	3
1.1.1 Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)	3
1.1.2 La inflamación	4
1.1.3 Mecanismo general de acción de los AINEs	5
1.1.4 Farmacocinética de los AINEs	5
1.1.5 Efectos adversos	6
1.1.6 Indicaciones terapéuticas	6
1.1.7 Interacciones medicamentosas	6
1.2 Cremas	7
1.2.1 Definición de crema	7
1.2.2 Definición de emulsión	7
1.2.3 Tipos de emulsión	7
1.2.4 Formación de una emulsión	7
1.2.5 Excipientes necesarios para llevar a cabo una formulación en crema	8
1.2.6 Clasificación de los emulsificantes	11
1.2.7 Balance Hidrófilo-Lipófilo (HLB)	13
1.2.8 Proceso de fabricación de una crema	14
1.2.9 Factores a considerar en el proceso de fabricación de una crema	17
1.2.10 Equipo requerido para el proceso de emulsificación	17

D

1.2.11 Factores físicos, químicos y microbiológicos a considerar para la evaluación de cremas	20
1.2.12 Estabilidad de las cremas	21
1.3 Liberación de medicamentos y penetración	22
1.4 Etapas involucradas en el desarrollo de una formulación	24

CAPITULO II

2.1 Planteamiento del problema	28
2.2 Objetivos	29
2.3 Hipótesis	30

CAPITULO III

3. MATERIALES Y MÉTODOS	31
3.1 Material, Instrumentos y Equipo	31
3.2 Diagrama de flujo	33
3.3 Análisis del principio activo	34
3.4 Estabilidad y degradación del principio activo	37
3.5 Compatibilidad con excipientes	38
3.6 Formulación	40
3.7 Pruebas de ciclado térmico	42

E

CAPITULO IV

4. RESULTADOS	43
4.1 Análisis del principio activo	43
4.2 Estudio de estabilidad y degradación del principio activo	44
4.3 Estudio de compatibilidad principio activo-excipiente	45
4.4 Formulación	46
4.5 Pruebas de ciclado térmico	56

CAPITULO V

5. ANÁLISIS DE RESULTADOS	57
----------------------------------	-----------

CAPITULO VI

6. CONCLUSIONES	62
6.1 Sugerencias	63
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	64

A

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos representan uno de los elementos más importantes con los que cuenta el ser humano para combatir los problemas de salud; por lo tanto, cualquier intento de innovación para crear, mejorar o ampliar su utilidad deberá repercutir sin duda en beneficios para la humanidad.

La industria farmacéutica de los países industrializados ha sido, sin lugar a dudas, quien mayores aportaciones ha realizado para el desarrollo de nuevos medicamentos. Hoy en día dicha industria se desarrolla en el marco de las normas más estrictas de calidad; esto se logra sin tener en cuenta el tamaño de la empresa, lo consiguen porque mantienen el empeño y la visión estratégica necesarias, casi siempre ligadas en una forma o en otra a la investigación y al desarrollo.

Así el desarrollo de la formulación óptima no es una tarea fácil ya que existen muchos factores involucrados que podrían afectar este proceso, pues los fármacos rara vez se administran como entidades químicas puras y casi siempre se presentan en una formulación que contiene excipientes, por lo tanto la complejidad de una formulación depende principalmente de las características fisicoquímicas del principio activo así como de la forma farmacéutica que se desee, por lo que la calidad terapéutica esperada de estos medicamentos generalmente es el resultado de un considerable esfuerzo por parte del farmacéutico que lleva a cabo el desarrollo de la formulación.

Por todo lo antes mencionado el presente trabajo se realizó con el objetivo de desarrollar una forma farmacéutica en crema conteniendo un fármaco antiinflamatorio, anestésico local que responda a exigencias de calidad, efectividad, estabilidad y seguridad.

Estas cualidades se alcanzan mediante la cuidadosa selección y un estricto control de los diversos componentes empleados así como también de un proceso de fabricación adecuado y lo más importante que es prestando la atención adecuada de las numerosas variables que pueden afectar principalmente la composición, la estabilidad y la utilidad del producto farmacéutico.

CAPITULO I

1. FUNDAMENTO TEÓRICO

1.1 Teoría de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos

1.1.1 *Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)*

Los fármacos antiinflamatorios suprimen o alivian dolores de localización, naturaleza e intensidad muy diversas, tanto agudos como crónicos, y controlan o mejoran fenómenos inflamatorios de variada etiología. La inmensa mayoría de las molestias y los dolores que surgen en el curso de la actividad cotidiana son asequibles a estos fármacos como mialgias, cefalalgias, artralgiás, neuralgias, dismenorreas, procesos inflamatorios agudos o crónicos (artritis y artrosis de diverso tipo), así como también el malestar que acompaña frecuentemente a los procesos infecciosos víricos o bacterianos.⁽¹⁾

Desde finales del siglo XIX hasta la actualidad no han cesado de introducirse en terapéutica muchos fármacos con acciones antiinflamatorias y que comparten su mecanismo de acción aun siendo de estructura química muy diversa.⁽²⁾

Estos AINEs se agrupan en varias clases químicas las cuales se clasifican de la siguiente manera:

TABLA I . Clasificación química de los AINEs (2)

Grupo farmacológico	Fármaco prototipo
Derivados del ácido salicílico	Salicilato sódico, aspirina, salicilato de metilo, salicilamida, etc.
Derivados del para-amino-fenol	Paracetamol (acetaminofén) y fenacetina (acetofenetidina).
Derivados de la fenilpirazolona	Antipirina, aminopirina, dipirona, fenilbutazona, oxifenbutazona.
Fenamatos o ácido N-arl-antranílicos	Ácidos mefenámico, flufenámico, meclofenamato sódico.
Derivados del ácido fenil-propiónico	Ibuprofén, naproxén, fenoprofén, ketoprofén, indoprofén.
Diversos	Benzidamina, indometacina, sulindac, tolmetina, piroxicam, diclofenac.

1.1.2 La Inflamación

Debido a que la inflamación se desarrolla por un proceso evolutivo común, independientemente de la causa que lo origina (traumática, física, química, infecciosa o inmunitaria) los AINEs modifican alguna etapa de dicho proceso, así la respuesta inflamatoria se lleva a cabo por medio de las siguientes fases:

Una fase de lesión inicial, una fase vascular con vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar que consecuentemente genera el edema y una fase celular caracterizada por la migración de polimorfonucleares, neutrofilos, eosinófilos y después monocitos y macrófagos.

Posteriormente viene lo que es la fase de reparación caracterizada por la gran actividad de fibroblastos con el consecuente depósito de colágeno y mucopolisacáridos obteniéndose así la reparación de los tejidos lesionados. La fase sobre la que tienen su actuación especial los antiinflamatorios no esteroideos es la vascular y ninguna acción sobre la fase de reparación que es lo que los diferencia de los antiinflamatorios esteroideos, ya que estos modifican todas las fases de este proceso en forma importante y significativa. (1,4)

1.1.3. *Mecanismo general de acción de los AINEs*

Los ácidos grasos esterificados en las células lipídicas por acción de la fosfolipasa A2 dan origen al ácido araquidónico el cual por acción de la ciclooxigenasa 1 (COX-1) enzima que se encuentra regulada por estímulos fisiológicos da origen a: prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos, los cuales tienen un papel fisiológico regulador de numerosas funciones del organismo, entre las que cabe destacar el efecto agregante plaquetario facilitando la coagulación, la formación del mucus protector de la pared gástrica y también juegan un papel importante en el mantenimiento de la función renal. La ciclooxigenasa 2 (COX-2) es inducida, es decir, se genera una vez producida la lesión, se genera mayoritariamente a partir de macrófagos formando prostaglandinas que junto a otros mediadores como bradicinina y proteasa van a inducir y agravar el cuadro inflamatorio.

La acción básica que fundamenta el mecanismo de acción de casi todos los AINEs utilizables hoy día es que inhiben de manera no selectiva las actividades de COX-1 y COX-2, y con ello la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos al inhibir los AINEs la síntesis de éstos, reducen su actividad sensibilizadora sobre terminaciones sensitivas así como la actividad vasodilatadora y quimiotáctica, cortando de esta manera, uno de los mecanismos que intervienen en la inflamación.⁽⁴⁾

1.1.4 *Farmacocinética de los AINEs*

La absorción oral de los antiinflamatorios es rápida y completa, esta absorción digestiva se realiza por difusión pasiva y en ella influyen mucho la ionización del compuesto que es pH-dependiente, la presencia de alimentos y la biodisponibilidad de la preparación farmacéutica. Alcanzan concentraciones efectivas y próximas a las plasmáticas en el líquido sinovial, donde pueden mantenerse hasta semanas después de suspender su tratamiento; casi todos los fármacos antiinflamatorios se eliminan por el riñón, en gran proporción como metabolitos.⁽²⁾

1.1.5 *Efectos Adversos*

Los AINEs tiene en común algunos efectos adversos indeseables, dentro de éstos son más frecuentes los trastornos gastrointestinales como: anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, colitis ulcerativa, úlcera gastroduodenal, hemorragia gástrica y pancreatitis aguda.

Los efectos adversos locales son usualmente prurito, erupción cutánea local, eritema local, así como también fotodermatitis, la cual está más asociada a algunos derivados del ácido propiónico.^(2,3)

1.1.6 *Indicaciones terapéuticas*

Los AINEs proporcionan alivio en muchos procesos inflamatorios de diversa etiología; aunque deben ser considerados sólo como coadyuvantes del tratamiento local así como del tratamiento etiológico. La primera elección puede ser la aspirina y análogos y, en caso de intolerancia, la benzidamina, ácidos aril-antranílicos y ácidos aril-alkanoicos, los cuales pueden usarse vía sistémica o asociando la aplicación tópica.⁽²⁾

1.1.7 *Interacciones medicamentosas*

Aunque las posibilidades de interacción indeseables de los AINEs son muchas, sólo se señalaran las más frecuentes actualmente.

La fenilbutazona, los derivados del ácido propiónico y los fenamatos se ligan fuertemente a proteínas plasmáticas desplazando a otros fármacos de los sitios de unión, aumentando sus efectos farmacológicos o tóxicos. Esta interacción tiene importancia clínica en los tratamientos conjuntos con anticoagulantes orales, sulfamidas, hipoglucemiantes orales, antidepresivos tricíclicos y fenitoina. Con los anticoagulantes orales, el riesgo de hemorragia se incrementa por los efectos erosivos de la mucosa digestiva y la inhibición de la agregación plaquetaria.

1.2 CREMAS

1.2.1 Definición de crema

El termino "crema" es utilizado en farmacia y cosmética para designar a una emulsión de consistencia semisólida, formulada para aplicación externa sobre la piel o membranas mucosas.⁽⁵⁾

1.2.2 Definición de Emulsión

Una emulsión es un sistema heterogéneo que consiste en dos fases inmiscibles, una fase acuosa o polar y una fase oleosa o lipídica. Una de las fases (fase discontinua o interna) se encuentra formando diminutos glóbulos generalmente distribuidos en la otra fase (fase continua o externa) que es la que se encuentra en la mayor proporción en relación a la fase dispersa.^(5,6)

1.2.3 Tipos de emulsión

Basada en la naturaleza de la fase interna o externa, las emulsiones pueden ser de dos tipos: aceite-en-agua (O/W), en este tipo de emulsión la fase oleosa (interna) es dispersada en la fase acuosa (externa); en las emulsiones del tipo agua-en-aceite (W/O) la fase acuosa (interna) es dispersada en la fase oleosa (externa).⁽⁶⁾

1.2.4 Formación de una emulsión

Cuando dos líquidos inmiscibles son puestos en contacto se forman dos capas separadas; el líquido con la mayor densidad forma la capa baja y el líquido de menor densidad forma la capa superficial. Cuando éste sistema es agitado vigorosamente, una de las capas se dispersa en el otro líquido formando una emulsión estable, si se deja de agitar, la fase dispersa llega a coalescer y las fases se separan nuevamente .

Si no es adicionado otro ingrediente este proceso de separación usualmente se completa en pocos minutos o pocas horas. Sin embargo cuando un emulsificante esta presente en el sistema reduce la tensión interfacial entre los dos líquidos y forma una barrera física entre las gotas disminuyendo así la energía total del sistema, con lo cual se reduce la tendencia de las gotas a unirse y coaleser, por consiguiente los glóbulos de la fase interna pueden permanecer intactos por largos periodos de tiempo formando una emulsión estable.⁽⁶⁾

1.2.5 Excipientes necesarios para llevar a cabo una formulación en crema.^(6,7,8)

1.2.5.1 Principio activo

Un fármaco puede ser disuelto o dispersado ya sea en la fase acuosa o en la fase oleosa de una emulsión, lo cual dependerá principalmente de las características de solubilidad del principio activo.

1.2.5.2 Fase oleosa

La fase oleosa de una emulsión puede estar formada por una variedad de aceites, vegetales o minerales dependiendo del propósito de su uso.

La consistencia de la fase oleosa se puede modificar por la adición de ceras, como por ejemplo: beeswax o parafina, sólidos cerosos tales como alcoholes grasos, ácidos grasos o esterres por ejemplo: alcohol cetílico, ácido esteárico, monoestearato de glicerol. Estos sólidos típicamente son miscibles con varios aceites cuando son fundidos.

1.2.5.3 Fase acuosa

La fase acuosa esta formada por componentes solubles en agua, incluyendo conservadores, reguladores de pH y agentes viscosantes.

1.2.5.4 *Agentes viscosantes*

Los agentes viscosantes son sustancias adicionadas a una emulsión para aumentar la viscosidad, ésta puede incrementarse de dos maneras: aumentando la viscosidad de la fase externa, o bien incrementando la viscosidad de la fase interna.

Los viscosantes empleados son muy variados y pueden ser ceras, alcohol cetílico, ácido esteárico, carbopol, carboximetilcelulosa, etc.

1.2.5.5 *Humectantes*

Los humectantes son los constituyentes que incrementan el contenido de humedad en la piel y previenen la pérdida de ésta. Un humectante ayuda a la preparación a retener humedad deteniendo la lenta evaporación del agua de la emulsión. Los humectantes comúnmente empleados son polioles solubles en agua tales como el sorbitol, propilenglicol, glicerol y polietilenglicol los cuales previenen la pérdida de agua de las emulsiones semisólidas.

1.2.5.6 *Conservador*

Toda emulsión requiere un sistema preservativo para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Los conservadores como el benzoato de sodio, ácido benzoico y ácido ascórbico entre otros se vienen utilizando desde hace muchos años. Solventes como el alcohol, glicerol y propilenglicol son usados como conservadores a concentraciones aproximadas del 10%.

1.2.5.7. Emulsificantes

Los emulsificantes son sustancias que contienen en su molécula una porción lipofílica y otra hidrofílica, lo que permite hacer mezclas homogéneas. Cuando en el emulsificante predomina el grupo que tiene afinidad por aceites, el HLB es de 3-6 y se tienden a producir emulsiones de agua en aceite, por el contrario cuando predomina el grupo afin al agua, el emulsificante tiene un HLB de 8-18 y es utilizado para emulsiones de aceite en agua. Los sistemas de emulsiones más estables, usualmente consisten en mezclas de dos emulsificantes, es decir se mezcla un emulsificante de HLB bajo y otro de HLB alto.

La finalidad de agregar un emulsificante es promover y mantener la formación de glóbulos en la fase externa, evitando así la coalescencia de los glóbulos.⁽⁶⁾

Los agentes emulsificantes ayudan a la formación de emulsiones por medio de tres mecanismos:

1. Reducción de la tensión interfacial (estabilización termodinámica); disminuye la tensión interfacial líquido-líquido, reduce el aumento de energía así como su superficie.
2. Formación de una película interfacial rígida (barrera mecánica para evitar la coalescencia).
3. Formación de una doble capa eléctrica (barrera eléctrica) suficiente para asegurar la repulsión mutua.⁽⁷⁾

1.2.6 Clasificación de los emulsificantes

Hay básicamente tres tipos de emulsificantes: productos naturales, agentes activos superficiales (tensoactivos) y sólidos finamente divididos.⁽⁶⁾

En la siguiente tabla se dan algunos ejemplos de cada uno:

Tabla II. Agentes Emulsificantes Típicos.⁽⁶⁾

TIPO	EJEMPLOS	TIPO DE EMULSION FORMADA
Naturales		
Polisacáridos	Acacia	O/W
Fosfolípidos	Lecitina	O/W
Esteroles	Colesterol	W/O
Tensoactivos		
Aniónicos	Detergentes	
	Laurato de potasio	O/W
	Estearato de trietanolamina	O/W
	Alquil sulfatos	
	Lauril sulfato de sodio	O/W
Catiónicos	Compuestos de amonio cuaternarios	
	Cloruro de benzalconio	-
No iónicos	Esteres de ácidos grasos de sorbitan	W/O
	Esteres de ácidos grasos de polioxietileno de sorbitan	O/W
Sólidos finamente divididos		
Arcilla coloidal	Bentonita	Depende de fase volumen
Hidróxidos metálicos	Hidróxido de magnesio	radio

1.2.6.1 Tensoactivos

Los tensoactivos o agentes activos superficiales contienen en su molécula una cola hidrofóbica y una cabeza con un grupo hidrofílico. ⁽⁶⁾

Figura 1. Estructura típica de un tensoactivo



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Estos se clasifican de acuerdo a su comportamiento iónico en:

- **Aniónicos:** se ionizan en solución acuosa adquiriendo carga (-). Los emulsionantes aniónicos incluyen jabones, como el estearato de trietanolamina. Los jabones son alcalinos y por tal razón son incompatibles con los ácidos.
- **Catiónicos:** estos tensoactivos adquieren carga (+), la porción catiónica de la molécula por lo general es una sal de amonio cuaternaria que incluye (por lo común) un derivado de un ácido graso. Sin embargo son pobres emulsificantes; debido a las interacciones entre cargas, éstos agentes no son compatibles con tensoactivos aniónicos, por lo tanto son más usados como antibacteriales.
- **No iónicos:** los tensoactivos no iónicos no tienen carga en su molécula, por lo tanto no muestran tendencia a ionizarse en solución. Esta ventaja da como resultado un pH excelente y una óptima compatibilidad con electrolitos en las emulsiones; son compatibles con compuestos aniónicos, catiónicos y son los menos susceptibles a cambios de pH. Debido a su baja toxicidad se pueden considerar igualmente para productos parenterales.

La gran cantidad de éstos emulsificantes resulta de un gran número de posibles combinaciones de varios grupos alquilo con cadenas de polioxietileno; para caracterizar este gran número de compuestos se les ha asignado un valor de HLB.^(8,12)

1.2.7 Balance Hidrófilo-Lipófilo (HLB)

Para conseguir la estabilidad de una emulsión se debe de considerar el balance hidrófilo-lipófilo de todos los excipientes emulsificantes presentes en una formulación.

El HLB es un sistema que mide el equilibrio hidrófilo-lipófilo que posee una sustancia; éste balance es una expresión relativa de la atracción del emulsificante ya sea por agua o por aceite; el rango de valores del HLB esta dado mediante una escala numérica que va de 1 a 20 (aunque hay emulsificantes con un HLB de hasta 40); así cuanto más lipofílica sea una sustancia menor será su índice de HLB y al contrario cuanto más hidrofílica mayor será éste.

El sistema tiene su utilidad en establecer las proporciones óptimas en que deben estar los emulsificantes en una mezcla y obtener así una emulsión estable.

Ocasionalmente se puede encontrar que un solo emulsificante pueda producir el tipo de emulsión y viscosidad deseada. Sin embargo especialmente en el caso de emulsiones o/w, se pueden preparar fácilmente emulsiones estables utilizando una combinación de un tensoactivo lipofílico y uno hidrofílico.^(8,9)

Tabla III . Relación entre el rango de HLB y aplicación del tensoactivo.⁽⁸⁾

RANGO HLB	USO
0-3	agentes antiespumantes
4-6	agentes emulsificantes w/o
7-9	agentes humectantes
8-18	agentes emulsificantes o/w
13-15	detergentes
10-18	agentes solubilizantes

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.2.8 *Proceso de Fabricación de una Crema* (7,8,9,12)

Una vez determinada la finalidad de la emulsión, es decir, para uso oral o tópico, el tipo de emulsión deseada (O/W ó W/O), así como los componentes seleccionados, puede entonces llevarse a cabo la fabricación de la crema. Las etapas principales en el proceso de fabricación de una crema son:

- *Agrupar los componentes de acuerdo con sus solubilidades en las fases acuosa y oleosa.*
- *Determinar el tipo de emulsión requerida y calcular un valor de HLB aproximado.*
- *Seleccionar una mezcla de un emulsificante de bajo HLB con un emulsificante de alto HLB hasta llegar al valor calculado.*
- *Preparación de las fases acuosa y oleosa*

Mezclar y disolver los excipientes liposolubles junto con el emulsificante soluble en la fase oleosa, algunos de los excipientes sólidos como por ejemplo el ácido esteárico y el alcohol cetílico se encuentran disponibles en diferentes formas: terrones, hojuelas o en polvo, sin embargo se prefieren las hojuelas porque es más fácil su manipulación. Posteriormente calentar a una temperatura de aproximadamente 5°C por encima del excipiente que tenga el punto de fusión más alto.

Mezclar y disolver los excipientes hidrosolubles junto con el emulsificante soluble en la fase acuosa y calentar a una temperatura de 3 a 5°C mayor que la fase oleosa. Un fármaco soluble puede ser adicionado a la fase acuosa en este punto siempre y cuando éste no se degrade a altas temperaturas, o bien la formación de la emulsión no se vea afectada; de lo contrario el fármaco podrá ser adicionado en solución una vez que la emulsión se haya formado.

Se debe de tener mucho cuidado de no calentar ambas fases excesivamente (arriba de 85°C) porque puede haber degradación de los componentes más sensibles como podría ser la hidrólisis de los emulsificantes, descomposición de los conservadores etc.

➤ *Mezclado de las Fases Oleosa y Acuosa*

Las fases son usualmente mezcladas a una temperatura de entre 70 a 75°C, ya que a esta temperatura generalmente se lleva a cabo un profundo mezclado entre las fases líquidas.

Sin embargo, la temperatura de mezclado puede ser disminuida pocos grados, siempre y cuando la temperatura de fusión de la fase oleosa sea suficiente para prevenir la cristalización prematura o el congelamiento de sus componentes; ya que reduciendo la temperatura a la cual las fases son mezcladas decrece también el tiempo de enfriamiento.

Las propiedades de algunas emulsiones (del tipo borax-beeswax) dependen de la temperatura a la cual las fases son mezcladas.

Las fases pueden ser mezcladas por alguno de los siguientes métodos:

1. Adición de la fase interna a la fase externa
2. Adición de la fase externa a la fase interna

En la preparación de emulsiones o/w, la fase oleosa es usualmente adicionada a la fase acuosa, es decir, los excipientes hidrosolubles se disuelven en agua y los excipientes liposolubles se mezclan en el aceite; posteriormente la fase oleosa se agrega lentamente y con agitación a la fase acuosa.

Sin embargo en la preparación de este tipo de emulsiones muchas veces se prefiere la *técnica de inversión de fases*, la cual consiste en adicionar la fase acuosa a la fase oleosa; en este proceso de inversión la fase oleosa y el emulsificante son mezclados y fundidos, posteriormente el agua es lentamente adicionada a la fase oleosa con agitación. Al inicio se tiene una baja proporción de agua en relación a la proporción de fase oleosa, por lo tanto inicialmente se forma una emulsión de agua-en-aceite. A medida que se va adicionando más agua, la viscosidad de la emulsión se va incrementando y el volumen de la fase oleosa también aumenta hasta un punto máximo de expansión, es aquí donde se lleva a cabo la inversión de fases, ya que finalmente la fase acuosa se encontrará en mayor proporción en relación a la fase oleosa, en este punto la emulsión ha cambiado de W/O a O/W.

En cambio, si la fase oleosa es inicialmente adicionada a la fase acuosa da como resultado una pobre emulsión, a menos que se adicione una cantidad suficiente o exacta de emulsificante.

Esta técnica de inversión de fases es usada para preparar emulsiones o/w conteniendo menor cantidad de emulsificante. También emulsiones formadas mediante esta técnica son consideradas completamente estables, además de que contienen una fase interna totalmente dispersa.

Cuando se preparan emulsiones w/o, la fase acuosa es adicionada lentamente a la fase oleosa con agitación constante. Usualmente estas emulsiones son homogenizadas o mezcladas para promover la subdivisión de las partículas en la fase interna, con lo cual se incrementa la estabilidad y se mejora el brillo de la emulsión.

➤ *Enfriamiento de la emulsión*

Después de que la emulsión ya se ha formado a elevada temperatura, la velocidad de enfriamiento es extremadamente importante para determinar la textura final y la consistencia de la emulsión. Esto debido al tipo de cristalización de algunos de los excipientes de peso molecular alto, como el ácido esteárico, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol entre otros.

Por lo tanto, después de la adición de las fases, la temperatura de enfriamiento debe ser disminuida gradualmente, esto con el fin de permitir que la emulsión se mezcle lo suficiente cuando aun se encuentra líquida.

En caso de que se requiera de alguna esencia, deberá incorporarse cuando la emulsión haya alcanzado una temperatura aproximadamente de 30-35°C, ya que si se agrega cuando la emulsión aun esta caliente se puede volatilizar.

➤ *Acondicionamiento y almacenamiento.*

1.2.9 Factores que deben considerarse en el proceso de fabricación de una crema

En la elaboración de emulsiones, hay varios factores que tienen un efecto considerable sobre la distribución de los glóbulos de la fase interna en la fase dispersa, así como de la viscosidad y la estabilidad de la emulsión final, éstos factores son:

- La temperatura de emulsificación
- El método de adición de las dos fases
- Intensidad del mezclado y agitación
- La velocidad de enfriamiento después del mezclado de las dos fases⁽⁶⁾

1.2.10 Equipo requerido para el proceso de emulsificación

Debido a la diversidad de aceites usados, agentes emulsificadores, proporciones fase-volumen y propiedades físicas deseadas para el producto, se encuentra disponible una amplia selección de equipos destinados a la preparación de emulsiones. Este equipo ya sea simple o complejo, sirve para dispersar la fase interna dentro de la fase externa, así que el tamaño de partícula de la emulsión resultante sea suficientemente pequeño para prevenir la coalescencia y de cómo resultado el rompimiento de la emulsión.⁽⁷⁾

➤ *Agitadores*

La emulsión puede prepararse agitando el sistema en forma convencional. Este método es empleado con frecuencia por el farmacéutico, sobre todo en la emulsificación de aceites de baja viscosidad que se dispersan fácilmente. Pueden utilizarse agitadores de laboratorio para la agitación en la preparación de productos en pequeña escala.

➤ *Mezcladores mecánicos*

Dependiendo de la selección de emulsificantes y de los ingredientes a ser emulsificados se pueden preparar emulsiones de tamaño de partícula grande o pequeño.

- Mezcladores a propulsión: este tipo de equipo, posee una hélice propulsada por un motor eléctrico, la agitación con propela es más satisfactoria para emulsiones que presentan viscosidades bajas, es decir mezclas con una viscosidad de la glicerina o menor.
- Mezcladores a turbina: los sistemas del tipo-turbina poseen varias palas rectas o curvas montadas en un eje central. La turbina generalmente se asocia con una mayor velocidad de corte que el propulsor y pueden ser usados para mezclas de baja viscosidad y líquidos de viscosidad media .

El equipo *Waring Blender*, disponible en el mercado, dispersa eficientemente mediante la acción de corte de palas de rotación rápida.

➤ *Homogenizadores*

Para lograr una mayor reducción en el tamaño de las partículas de una emulsión pueden utilizarse homogenizadores. Como homogenizadores se designa a los dispositivos en los que el producto a dispersar, preemulsionado, es succionado de un recipiente y obligado a pasar a través de una estrecha tobera de anchura graduable. La tobera está realizada de forma que el canal a través del cual se fuerza a pasar la emulsión forma un ángulo que contribuye a aumentar la dispersión de la fase interna.

Los homogenizadores pueden emplearse de dos maneras:

a) Los ingredientes en la emulsión son mezclados y entonces son pasados a través de un homogenizador para generar el producto final.

b) Se prepara una emulsión de alguna otra manera y luego se la hace pasar por el homogenizador para reducir el tamaño de las partículas y obtener un mayor grado de uniformidad y estabilidad.

Un ejemplo de este tipo de equipo es el homogenizador de alta presión APV Gaulin.

En el caso de la preparación de emulsiones en pequeña escala es especialmente útil el *homogenizador manual*, un dispositivo barato provisto por *Central Scientific*.

Los homogenizadores se utilizaron con mayor frecuencia con emulsiones líquidas, pero en la actualidad pueden emplearse para las suspensiones.

➤ *Molinos coloidales*

El principio de funcionamiento del molino coloidal consiste en el pasaje de las fases mezcladas de una emulsión entre un estator y un rotor de alta velocidad que gira a velocidades de 2.000 a 18.000 rpm.

Hay preparaciones que contienen sólidos suspendidos que requieren de la molienda para asegurar así un fino tamaño de partícula del material suspendido. Los molinos coloidales son frecuentemente usados para preparar suspensiones y emulsiones farmacéuticas con tamaño de partícula menor a 1 micrometro; también son utilizados para la molienda de sólidos y para la dispersión de suspensiones que contienen sólidos pobremente humectados, aunque también se utilizan para emulsiones relativamente viscosas.

Como ejemplo se tiene el molino coloidal *gentileza de Tri-Homo*.

➤ *Ultrasonificadores*

El principio de funcionamiento consiste en que un oscilador de alta frecuencia se conecta a dos electrodos entre los cuales se coloca una placa de cuarzo piezoeléctrica. La placa de cuarzo y los electrodos se sumergen en un baño de aceite y cuando el oscilador funciona, se generan ondas de alta frecuencia que fluyen a través del líquido. La emulsificación se logra simplemente sumergiendo un tubo, que contiene los componentes de la emulsión en este baño de aceite.

Estos dispositivos producen emulsiones estables solo con líquidos de baja viscosidad. Los productos comerciales pueden prepararse utilizando equipos ultrasónicos basados en el dispositivo conocido con el nombre de sistema de Pohlman ("Pholman whistle"). (8,9,12)

1.2.11 *Factores físicos, químicos y microbiológicos a considerar para la evaluación de cremas*^(13,14)

Apariencia visual

Color

Olor (desarrollo de olor desagradable/perdida de fragancia)

Textura, sensación a la aplicación (espesa, grasosa, pegajosa etc.)

Viscosidad

pH

Estabilidad del principio activo

Estabilidad de los excipientes

Distribución de fases (homogeneidad/separación de fases)

Limites microbianos y/o esterilidad

1.2.12 Estabilidad de las cremas

La estabilidad de una crema es la propiedad por la que se mantiene durante largo tiempo la distribución fina y homogénea de la fase dispersa que se obtuvo durante el proceso de emulsificación. La "ruptura" o "corte" de una emulsión se inicia por la pérdida de dicha estabilidad.⁽⁶⁾

1.2.12.1 Ruptura ó Corte de una emulsión

Este problema surge cuando los glóbulos dispersados llegan a juntarse y coalescen para formar glóbulos más largos. A medida que éste proceso continua, el tamaño de los glóbulos incrementa, haciendo más fácil que se de la coalescencia; esto conduce a la completa separación de las fases acuosa y oleosa.

Algunos de los factores que contribuyen al rompimiento de una emulsión son los siguientes:

- Concentración incorrecta del emulsificante en el sistema.
- Adición de ingredientes que inactivan al emulsificante, ya que puede haber excipientes dentro de la formulación que sean incompatibles con el emulsificante, como ejemplo de esta incompatibilidad puede ser el uso de aniones en presencia de un emulsificante catiónico.
- La exposición a altas temperaturas pueden acelerar el proceso de coalescencia

Esto es debido al hecho de que a elevadas temperaturas, las colisiones entre los glóbulos pueden vencer la barrera y coalescer, con lo cual incrementan la oportunidad de contacto entre las dos partículas y por lo tanto conduce a la fusión entre ellas.^(6,8)

Coalescencia:

Consiste en la fusión de las gotitas de la fase dispersa para formar gotas más largas y con el tiempo, una separación completa de ambas fases; la coalescencia se puede reducir por :

1) Reducción del cremado

El cremado consiste en el movimiento de las gotitas dispersadas hacia la superficie, o bien puede ocurrir una sedimentación que es el proceso contrario, es decir, el descenso de las gotitas. En una emulsión cualquier proceso puede ocurrir, dependiendo de las densidades de las dos fases; el cremado no representa un problema grave, ya que una agitación moderada redispersará uniformemente las gotitas.

2) incrementando la carga sobre las partículas. (8)

1.3 Liberación de medicamentos y penetración

Con la aplicación sobre la piel se persigue en general que los medicamentos penetren profundamente en la piel. Con la mayor parte de las cremas utilizadas se intenta una terapia local. Por lo tanto, los medicamentos deben penetrar en las capas profundas de la piel y desarrollar allí una acción local.(16)

Los fármacos pueden penetrar la piel intacta después de su aplicación tópica a través de folículos pilosos, glándulas sebáceas ó por medio de las células del estrato corneo.

La absorción percutánea de un fármaco generalmente se lleva a cabo mediante la penetración directa del fármaco a través del estrato corneo; el cual esta compuesto de aproximadamente un 40% de proteínas (principalmente queratina) y 40% de agua, con un balance entre lípidos, principalmente triglicéridos, ácidos grasos libres, colesterol y fosfolípidos.

Las moléculas del fármaco penetran a través del estrato corneo por difusión pasiva, una vez que las moléculas del fármaco han atravesado el estrato corneo entonces pueden pasar a través del tejido epidérmico profundo y llegar hacia el interior de la dermis. Cuando el fármaco llegue a la capa dérmica vascularizada se encontrará disponible para su absorción hacia la circulación general.

El grado de penetración percutáneo depende de:

1) Las propiedades fisicoquímicas de la preparación tópica como son: la consistencia, el comportamiento fisicoquímico del fármaco como velocidad de disolución, velocidad de difusión, solubilidad en agua, etc.; así como la concentración del fármaco en el vehículo.

2) El tipo de piel en relación al contenido de agua, pH, lugar de aplicación y espesor; la circulación cutánea local, en lo que respecta a que la vasodilatación facilita la difusión y penetración, esta se presenta en el proceso inflamatorio "perse", traumático, o al frotar la piel, lo cual provoca la liberación de mediadores vasoactivos, al estimular los nociceptores cutáneos.⁽¹⁵⁾

Finalmente la absorción percutánea de los medicamentos se modifica también por *peculiaridades del sujeto*, como edad, tipo de piel, espesor de la piel, irrigación local, temperatura de la piel, etc. Mediante masaje puede elevarse la penetración de los medicamentos hasta el doble o el triple. La penetración también es dependiente por tanto del método de aplicación (depósito, frotamiento, masaje), el tiempo de acción y la temperatura de la piel (elevación de la temperatura de la piel por masaje, colocación de una venda).⁽¹⁶⁾

1.4. Etapas involucradas en el desarrollo de una formulación

Las actividades específicas que se realizan en el desarrollo de una formulación siempre son las mismas. En todos los casos se parte de fármacos conocidos en mayor o menor grado, sobre los cuales habrá necesidad de obtener la mayor cantidad de información posible, a través de buscar en la bibliografía especializada, caracterizar y evaluar, en lo que se conoce como estudios de preformulación, formular con los excipientes y materiales de empaque más apropiados, seleccionar la tecnología idónea y desarrollar los procesos correspondientes, así como fabricar el producto en la escala que así se haya determinado.

Conforme se avanza hacia el conocimiento y la obtención del producto final, será necesario realizar un sinnúmero de pruebas que, por un lado, aseguren que lo que se está desarrollando cumple con las características inicialmente planteadas de eficacia, seguridad, aceptación y estabilidad; y por el otro, que permitan conocer, con el mayor detalle posible las condiciones que afectan dichos atributos y la mejor forma de controlarlos por medio de especificaciones y límites adecuados.^(12,17)

Las etapas involucradas a seguir para el desarrollo de una formulación son las siguientes:

➤ *Revisión Bibliográfica*

Esta etapa es muy importante, ya que es el punto de partida para lograr un exitoso desarrollo del medicamento, debido a que en ésta etapa se lleva a cabo una revisión exhaustiva de la literatura referente al principio activo, así como a su estructura química, descripción, punto de fusión, solubilidad, incompatibilidades físicas y químicas, información terapéutica y toxicológica, degradación, condiciones de manipulación y almacenamiento etc. También se realiza una revisión referente al posible producto y proceso, a los métodos de evaluación y al objetivo terapéutico.⁽¹⁷⁾

➤ *Preformulación*

Esta etapa consiste en reunir y generar toda la información sobre el principio activo en estudio (caracterización fisicoquímica del principio activo) y en base a los resultados que se obtengan, facilitar el desarrollo de una formulación, asegurando así su estabilidad, seguridad y calidad, desde su fabricación hasta el momento de administración.

Por lo tanto las metas de la etapa de preformulación son:

- a) Establecer las características físicas del principio activo
- b) Establecer los parámetros fisicoquímicos necesarios del principio activo
- c) Establecer la compatibilidad del principio activo con los excipientes a utilizar (13)

Los estudios de preformulación, cuando se realizan en forma adecuada, nos ayudan a determinar la forma farmacéutica que deberá ser seleccionada y nos permite anticipar problemas en la formulación e identificar caminos lógicos para el desarrollo de la tecnología del medicamento.

A continuación se muestra la información fisicoquímica básica que debe ser generada en ésta etapa para caracterizar al principio activo. (17)

TABLA IV. Determinaciones que se llevan a cabo para la caracterización fisicoquímica del fármaco. (17)

DETERMINACIÓN	PROPOSITO
1. Análisis (U.V.I.R., R.M.N., impurezas, C.C.D., pH, titulación, descripción, humedad).	Identidad, Pureza, Potencia, Calidad
2. Solubilidad, pKa, coeficiente de partición, constante de disociación	Absorción y Disolución del Fármaco
3. Punto de fusión	Pureza
4. Estabilidad en estado sólido y en solución. (métodos analíticos específicos).	Hidrólisis, Oxidación, Fotólisis, Identificación y aislamiento de Degradantes. Formulación
5. Propiedades organolépticas (color, olor, sabor)	Formulación
6. Propiedades misceláneas	Características Reológicas
7. Compatibilidad con excipientes	Selección de excipientes

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Por lo tanto, la información generada en esta etapa es invaluable para la toma de decisiones que hagan eficientes a todas las áreas de investigación y desarrollo del medicamento.

➤ **Formulación**

En esta etapa se integran y aplican todos los datos e información que se obtienen de las etapas anteriores, lo cual permitirá desarrollar la formulación más adecuada y estable.

En el desarrollo de la formulación se debe poner especial atención en los puntos críticos del proceso de formulación, por lo que las evaluaciones físicas a determinar son de gran importancia ya que de ello dependerá que se desarrolle una formulación segura, eficaz y biodisponible.⁽¹⁷⁾

Por lo tanto en esta etapa se establecen:

- ✓ La fórmula cuantitativa
- ✓ proceso de fabricación
- ✓ controles en proceso

➤ **Optimización**

Una vez que se establecen los excipientes, sus concentraciones y las etapas del proceso, se ha obtenido un sistema satisfactorio; sin embargo el problema ahora es conocer que tan cerca se encuentra dicho sistema de lo óptimo.

Durante esta etapa, generalmente se fabrican lotes de tamaño regular, en cada uno se varían los diferentes controles con la finalidad de mejorar determinadas especificaciones cuantificables del producto e inferir los parámetros que afectan la calidad de éste; de esta manera se puede no solo optimizar algunas características de calidad, sino también el costo del medicamento.⁽¹⁷⁾

➤ **Escalación a nivel piloto e Industrial**

Una vez optimizada la formulación y el proceso, se procede a elaborar lotes piloto.

Los objetivos básicos de los estudios piloto son:

- Llevar a cabo los Estudios de Estabilidad; para lo cual es necesario fabricar tres lotes piloto y cuyo objetivo de estos estudios es proveer evidencia documentada de cómo las características físicas, químicas y microbiológicas del medicamento, varían con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales tales como: temperatura, humedad y luz; y establecer las condiciones de almacenamiento adecuadas así como el período de caducidad.⁽²²⁾
- Comprobar que el método desarrollado en el laboratorio puede reproducirse a una escala de mayor tamaño.
- Identificar operaciones que por diferentes razones no sean aplicables en la planta de fabricación.

Con lo cual se establecerán los límites de tolerancia dentro de los cuales se conserva la calidad del producto.⁽¹⁷⁾

Una vez que se ha concluido con éxito el trabajo de desarrollo y el producto obtenido ha mostrado cumplir con los requisitos de calidad predeterminados, se deberá entonces incrementar el tamaño del lote a nivel industrial con el fin de establecer las condiciones reales de fabricación; para lo cual se fabricaran un número de lotes tal que permita el establecimiento de límites y métodos definitivos para el control del producto en proceso.

CAPITULO II

2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento de un gran número de alteraciones musculoesqueléticas. El tratamiento por vía oral con este tipo de medicamentos tiene como contrapartida una incidencia significativa de efectos adversos, especialmente los que se producen sobre el sistema gastrointestinal.

Por lo que el presente trabajo pretende contribuir al desarrollo de una forma terapéutica que ayude en el tratamiento de afecciones musculares a través de la utilización de antiinflamatorios no esteroideos por vía tópica, minimizando la incidencia de efectos adversos mientras se mantiene la eficacia, ya que el medicamento puede ser utilizado como una alternativa a la terapia oral, sobre todo en pacientes con dolor de intensidad media y con riesgos de presentar efectos adversos si se les administran estos antiinflamatorios por vía oral.

Desde esta perspectiva, se desarrollará un producto que cumpla con las especificaciones de calidad y estabilidad, el cual sea accesible a la población que lo demanda, cumpliendo de esta manera, con las expectativas tanto de la empresa, cuya Misión es desarrollar y comercializar medicamentos de calidad reconocida y a precios accesibles, así como de los pacientes a quienes va dirigido.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 *Objetivo general*

Desarrollar una forma farmacéutica de uso tópico para el tratamiento de afecciones musculares empleando un principio activo con acción antiinflamatoria y anestésica local, que cuando se requiera ser evaluada mediante estudios de estabilidad responda a las exigencias de calidad, efectividad, estabilidad y seguridad, garantizándose así la conservación de sus propiedades físicas, químicas y microbiológicas.

2.2.2 *Objetivos particulares*

- ✓ Llevar a cabo la caracterización del fármaco en estudio y determinar su estabilidad, en base a los resultados obtenidos, proponer los excipientes más adecuados para el desarrollo de una formulación.
- ✓ Realizar estudios de compatibilidad fármaco-excipiente, de acuerdo a lo obtenido, determinar la ó las formulaciones preliminares.
- ✓ Adaptar y aplicar la tecnología que hay en el laboratorio para el desarrollo y la elaboración de la forma farmacéutica, logrando así el máximo aprovechamiento tanto de los materiales como del equipo utilizado, preservando la calidad del producto final.
- ✓ Identificar y controlar las variables críticas que afectan el proceso de elaboración.
- ✓ Una vez establecida la formulación final y el proceso de fabricación, retar la estabilidad de la formulación sometiendo a pruebas de ciclado térmico.

2.3 HIPÓTESIS

SI SE CONJUNTAN ADECUADAMENTE TODAS LAS ETAPAS INVOLUCRADAS EN EL DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN EN CREMA CON ACCIÓN ANTIINFLAMATORIA Y ANESTÉSICA LOCAL, ENTONCES SE OBTENDRÁ UN MEDICAMENTO QUE SEA ESTABLE Y ADECUADO PARA SOMETERLO A UNA POSTERIOR EVALUACIÓN MEDIANTE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA.

CAPÍTULO III

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 *Material, Instrumentos y Equipo*

3.1.1 *Material*

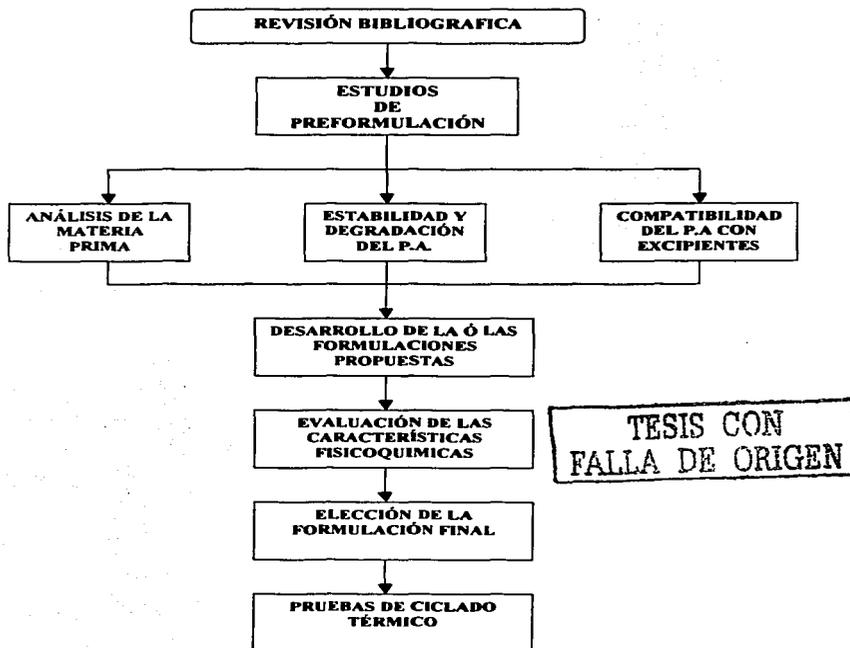
- Agitador magnético
- Cámara para CCF
- Cromatoplasmas de sílica gel 60 F₂₅₄, Merck
- Espátula
- Frascos viales transparentes de 10 mL
- Matraces erlenmeyer de 100 y 250 mL Pyrex
- Matraces volumétricos de 25, 50, 100 y 250 mL Pyrex
- Perol de acero inoxidable de 2 y 5 L
- Pipetas volumétricas de 1, 5 y 10 mL Pyrex
- Pipetas graduadas de 5 y 10 mL Pyrex
- Probeta graduada de 50 y 100 mL Pyrex
- Piseta
- Tubos de ensayo
- Tubos Nessler
- Vidrio de reloj

3.1.2 Instrumentos y equipo

- Agitador de propela Lighthin
- Balanza analítica digital Sartorius Mod. BL 310
- Balanza semianalítica digital Sartorius Mod. BL3100
- Cámara climática (estufa de estabilidad 40°C/75% H.R.) Hotpack
- Espectrofotómetro UV/VIS HP Mod. 8453-A
- Estufa de estabilidad 65°C J.M. Ortiz
- Determinador de punto de fusión, Fisher-Johns
- Lámpara U.V Mod. CC-20
- Potenciómetro Corning 430
- Refrigerador, Kelvinator
- Parrilla de calentamiento Thermolyne
- Termómetro de Hg de -20 a 110°C

3.2 Diagrama de flujo de la metodología general

FIGURA 2. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA EL DESARROLLO DE LA FORMULACIÓN



3.3 *Análisis del Principio Activo* (18)

➤ *Descripción*

Esta determinación se lleva a cabo mediante una inspección visual, evaluando la forma y el color.

➤ *Solubilidad*

En un tubo de ensaye, colocar aproximadamente 150 mg del principio activo, a cada tubo adicionar en cantidades de 1 ml uno de los siguientes disolventes hasta que el principio activo se disuelva (agitando constantemente) en aquellos en los que sea soluble.

- ✓ Agua
- ✓ Etanol
- ✓ Cloroformo
- ✓ Éter

➤ *Ensayos de Identidad*

a) Espectroscopia IR

Pulverizar aproximadamente 2 mg del principio activo con 300 mg de bromuro de potasio seco, moler cuidadosamente la mezcla y extenderla uniformemente en un disco de acero inoxidable; preparar la referencia bajo el mismo procedimiento antes mencionado para la muestra y registrar el espectro en el rango de 4000 cm^{-1} y 670 cm^{-1} .

b) Cloruros

En un tubo Nessler disolver una cantidad de la sustancia examinada en 30 ml de agua, neutralizar la solución con 2 ml de ácido nítrico; en otro tubo preparar la solución de referencia adicionando la cantidad especificada en la monografía de una solución de ácido clorhídrico 0.02N y adicionar agua hasta un volumen de 30 ml. Agregar 1 ml de SR de ácido nítrico y 1 ml de SR de nitrato de plata tanto al tubo de la muestra como al de la referencia y finalmente agregar agua hasta los 50 ml. Mezclar y dejar reposar durante 5 minutos, protegidos de la luz. La turbidez producida por la muestra no debe de ser mayor que la de la solución de referencia.

➤ Acidez

Preparar una solución al 10 % p/v del principio activo, posteriormente ajustar el potenciómetro para lo cual se seleccionaran dos soluciones reguladores de pH cuyos valores cubran el rango dentro del cual se encuentra el valor esperado de la muestra. Realizar las determinaciones a una temperatura de 25°C; una vez ajustado el potenciómetro realizar la lectura, repetir la lectura con una segunda muestra (la diferencia no deberá ser mayor de 0.05 unidades).

➤ Metales pesados

Preparar una solución al 10 % p/v del principio activo.

Preparación de la muestra:

En un tubo Nessler adicionar 12 ml de la solución al 10% del principio activo más 2 ml de un buffer de acetato 3.5, mezclar muy bien y luego adicionar 1.2 ml de tioacetamida, mezclar nuevamente y dejar reposar durante 2 minutos.

Se produce un color que no debe de ser más intenso que el obtenido con el estándar.

Preparación del estándar de plomo:

En un tubo Nessler adicionar 10 ml de una solución estándar de plomo (2 ppm) más 2 ml de muestra y 2 ml de buffer de acetato 3.5, mezclar muy bien y a la mezcla anterior adicionar 1.2 ml de tioacetamida, mezclar nuevamente y dejar reposar durante dos minutos.

Se produce un ligero color café cuando se compara con una solución de agua.

Preparación de la solución de agua:

En un tubo Nessler adicionar 10 ml de agua más 2 ml de la muestra y 2 ml del buffer de acetato 3.5, mezclar y luego adicionar 1.2 ml de tioacetamida, mezclar nuevamente y dejar reposar durante dos minutos.

➤ *Pérdida por secado*

En un pesafiltros tarado previamente, colocar 1 gramo del principio activo, distribuyendo el contenido uniformemente y pesar, colocar el pesafiltros más la muestra en la estufa de desecación a una temperatura entre 100° a 105° durante 3 horas. Pasado ese tiempo, sacar el pesafiltros de la estufa de desecación y pasarlo a un desecador hasta que adquiriera la temperatura ambiente antes de ser pesado.

➤ *Cenizas sulfatadas*

Pesar 1 gramo de principio activo, transferirlo a un crisol (previamente llevado a peso constante), calentar el crisol hasta lograr la combustión total de la muestra, enfriar y humedecer el residuo con 1 ml de ácido sulfúrico concentrado, calentar hasta que ya no se observe desprendimiento de vapores blancos, continuar calentando durante 5 minutos más; posteriormente trasladar el crisol a la mufla y calcinar a 800°C (hasta que el carbón se consuma); después de ese tiempo pasar a un desecador a que se enfríe, finalmente pesar y calcular el % de residuo obtenido.

➤ *Valoración*

En un matraz erlenmeyer de 250 ml disolver 0.3 g del principio activo en 100 ml de ácido acético anhidro (previamente neutralizado); adicionar 15 ml de una solución de acetato de mercurio (II); posteriormente titular con ácido perclórico 0.1 M SV y determinar el punto final potenciométricamente. Realizar esta determinación por triplicado.

3.4. Estabilidad y degradación del principio activo.⁽¹⁹⁾

3.4.1 Estabilidad del principio activo

Identificar adecuadamente frascos viales transparentes con el nombre del principio activo, fecha de inicio, condición y responsable del producto. Colocar dentro de estos viales aproximadamente 100 mg del principio activo y someterlo a las siguientes condiciones:

- ✓ Temperatura ambiente-Luz solar
- ✓ Temperatura 65°C

Posteriormente tomar una muestra de cada uno de los viales, evaluar los cambios físicos mediante la observación visual, así como los cambios químicos mediante cromatografía en capa fina, para lo cual se debe preparar una solución de referencia disolviendo una pequeña cantidad del principio activo en metanol al momento de realizar el análisis, comparando así la mancha obtenida de la muestra contra la mancha obtenida de la solución de referencia; empleando como fase estacionaria cromatoplasmas de sílica gel 60 F₂₅₄ y como fase móvil una mezcla de: benceno-ácido acético-metanol (4:1:3). Todo lo anterior se llevará a cabo cada tres días durante un mes.

3.4.2 Degradación del principio activo

Colocar en frascos viales transparentes (debidamente etiquetados e identificados) aproximadamente 100 mg del principio activo, adicionar a cada frasco 5 ml de las soluciones descritas a continuación:

- ✓ Hidróxido de sodio 6 N
- ✓ Ácido clorhídrico 6 N
- ✓ Peroxido de hidrógeno 35%
- ✓ Agua desmineralizada

A excepción del frasco que contiene el peróxido de hidrógeno el cual se deberá colocar a temperatura ambiente; someter todos los demás frascos a una temperatura de 65°C.

De igual forma, preparar tres frascos viales más, de los cuales a uno se le agrega igualmente hidróxido de sodio 6N al segundo ácido clorhídrico 6N y al tercero agua desmineralizada. Colocar estos frascos junto con el que contiene peróxido de hidrógeno a temperatura ambiente.

Tomar una muestra de cada uno de los frascos tanto de los que se sometieron a temperatura de 65°C, como de los que se sometieron a temperatura ambiente y proceder a realizar el análisis físico y químico de la misma manera y con las mismas condiciones que para el estudio de estabilidad del principio activo.

3.5 Compatibilidad con excipientes

Colocar en frascos viales transparentes (debidamente identificados) aproximadamente 100 mg del principio activo en estudio junto con el excipiente seleccionado en la proporción correspondiente (1:1), mezclar perfectamente y someter esta mezcla a una temperatura de 65°C.

Nuevamente realizar el análisis por C.C.F utilizando las mismas condiciones de elusión y revelado que las empleadas para el análisis de estabilidad y degradación del principio activo. Llevar a cabo el muestreo cada tres días durante un mes, comparando la mezcla de cada vial con una solución estándar (principio activo disuelto en metanol) del principio activo preparada al momento del análisis.⁽¹⁹⁾

Así como también observar y reportar cualquier cambio físico presentado en las muestras, que pueda ser significativo durante el estudio.

A continuación se muestran los excipientes seleccionados:

<i>EXCIPIENTE</i>	<i>FUNCIÓN</i> ⁽²⁰⁾
✓ Ácido estéarico	agente emulsificante, agente solubilizante
✓ Ácido benzoico	preservativo antimicrobiano
✓ Alcohol cetílico	agente emulsificante, agente espesante
✓ Alcohol estearílico	Agente espesante
✓ Alcohol estéarico	Agente espesante
✓ Alcohol benílico	preservativo antimicrobiano, desinfectante, solvente
✓ Benzoato de sodio	preservativo antimicrobiano
✓ Carbopol 940	agente viscosante
✓ Carbopol 934	agente viscosante
✓ Esencia lavanda	---
✓ Esencia No. 12000	---
✓ Esencia No. 63400	---
✓ Glicerina	emoliente, humectante, solvente y preservativo antimicrobiano
✓ Metilparabeno	preservativo antimicrobiano
✓ Miristato de isopropilo	emoliente, vehículo oleaginoso, solvente
✓ Monoestearato de sorbitan (span 60)	agente emulsificante, tensoactivo no iónico, agente solubilizante, agente humectante
✓ Petrolato blanco	base de ungüento, emoliente
✓ Polawax	agente espesante, agente emulsificante

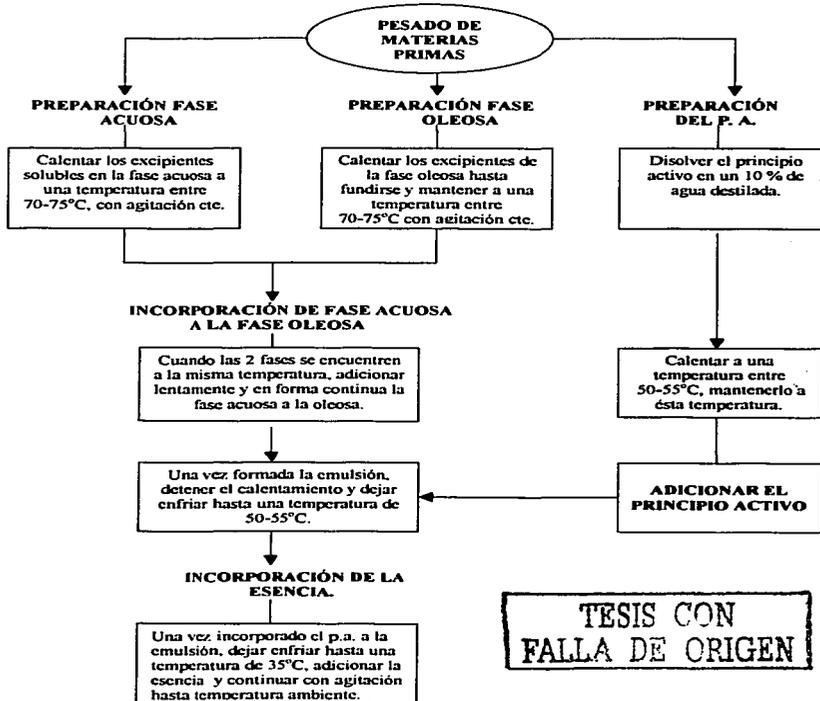
<i>EXCIPIENTE</i>	<i>FUNCIÓN</i> ⁽²⁰⁾
✓ Propilenglicol	humectante, cosolvente misible en agua, preservativo antimicrobiano
✓ Parafina líquida	emoliente, lubricante, vehículo oleaginoso
✓ Propilparabeno	conservador antimicrobiano
✓ Sorbitol	humectante, cosolvente misible en agua
✓ Trietanolamina	agente alcalinizante
✓ Tween 80	agente emulsificante, tensoactivo no iónico, agente solubilizante y humectante
✓ Tween 60	agente emulsificante, tensoactivo no iónico, agente solubilizante y humectante
✓ Tween 20	agente emulsificante, tensoactivo no iónico, agente solubilizante y humectante.

3.6 *Formulación*

Una vez que se determinó en la etapa de preformulación los excipientes que no presentaron interacción o que resultaron ser compatibles con el principio activo, se seleccionaron aquellos que son necesarios para el desarrollo de la o las formulaciones propuestas en las cuales se fueron variando algunos de estos excipientes así como sus concentraciones, con el fin de obtener una formulación con las características deseadas, y finalmente someter esta formulación a pruebas de ciclado térmico para asegurar así su estabilidad.

El método general de fabricación empleado para la elaboración de la crema se muestra a continuación:

FIGURA 3. Diagrama de flujo del proceso de fabricación de la crema



3.7 Pruebas de ciclado térmico (21)

Una vez establecida la formulación final, someterla a pruebas de ciclado térmico bajo las siguientes condiciones :

- ✓ Tiempo 24 hrs por 24 hrs
- ✓ Período 10 a 20 días
- ✓ Temperatura 5°C – 37°C

Evaluar diariamente las siguientes características físicas y químicas :

- ✓ Apariencia
- ✓ Consistencia
- ✓ Separación de fases
- ✓ pH
- ✓ Untabilidad
- ✓ Homogeneidad

Así como también, registrar los posibles cambios presentados en la formulación.

CAPITULO IV

4. RESULTADOS

4.1 En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos del análisis realizado al principio activo.

Tabla V. Resultados del análisis del principio activo

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
DESCRIPCIÓN	Polvo blanco cristalino	Cumple
SOLUBILIDAD	Muy soluble en agua Soluble en etanol (96%) y en cloroformo . Prácticamente insoluble en éter.	Cumple
ENSAYOS DE IDENTIDAD	A. El espectro de absorción I.R. de la muestra concuerda con el espectro de referencia (RS 027).	Cumple
	B. Cloruros. Se produce la reacción A característica de cloruros	Cumple
ACIDEZ	pH de 4 a 4.5	4.36
METALES PESADOS	Menor a 10 ppm	Cumple
PERDIDA POR SECADO	No más de 0.5 %	0.23 %
CENIZAS SULFATADAS	No más de 0.1 %	0.05 %
VALORACION	99.0 - 101.0 %	99.9 %

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4.2 En la siguientes tablas se muestran los resultados obtenidos de los estudios de estabilidad y degradación del principio activo.

Tabla VI. Resultados del estudio de estabilidad de el principio activo

EVALUACIÓN DE SUS PROPIEDADES	CONDICIÓN	
	Temperatura ambiente/Luz	Temperatura de 65°C
Propiedades Físicas	No se observó ningún cambio.	No se observó ningún cambio.
Propiedades Químicas	No se observó ningún cambio.	No se observó ningún cambio.

Tabla VII. Resultados del estudio de degradación de el principio activo

CONDICIÓN	EVALUACIÓN DE SUS PROPIEDADES	
	Propiedades Físicas	Propiedades Químicas
H ₂ O (Temperatura ambiente)	No se observó ningún cambio	No se observó ningún cambio
H ₂ O (T= 65°C)	No se observó ningún cambio	No se observó ningún cambio
HCl. 6N (Temperatura ambiente)	La solución cambió de incolora al inicio, a una coloración azul tenue .	La mancha obtenida de la muestra no coincide en tamaño y distancia con la obtenida de la solución de referencia.
HCl. 6N (T= 65°C)	La solución cambió de incolora al inicio, a una coloración azul tenue .	La mancha obtenida de la muestra no coincide en tamaño y distancia con la obtenida de la solución de referencia.
NaOH 6N (Temperatura ambiente)	Desde el inicio, se observa una división de fases.	La mancha obtenida de la muestra no coincide en tamaño y distancia con la obtenida de la solución de referencia.
NaOH 6N (T= 65°C)	Se formó una solución turbia.	La mancha obtenida de la muestra no coincide en tamaño y distancia con la obtenida de la solución de referencia.
H ₂ O ₂ (Temperatura ambiente)	No se observó ningún cambio.	No se observó ningún cambio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4.3 En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos de los estudios de compatibilidad del principio activo con los excipientes propuestos, después de haber sido sometidos a 65°C.

Tabla VIII. Resultados del estudio de compatibilidad principio activo-excipientes

PRINCIPIO ACTIVO + EXCIPIENTE	EVALUACIÓN DE SUS PROPIEDADES	
	Propiedades Físicas	Propiedades Químicas
Acido esteárico	No se observó ningún cambio	*No se observó ningún cambio
Acido benzoico	No se observó ningún cambio	*No se observó ningún cambio
Alcohol cetílico	No se observó ningún cambio	*No se observó ningún cambio
Alcohol estearílico	No se observó ningún cambio	*No se observó ningún cambio
Alcohol esteárico	No se observó ningún cambio	*No se observó ningún cambio
Alcohol bencilico	No se observó ningún cambio	*No se observó ningún cambio
Benzato de sodio	No se observó ningún cambio	*No se observó ningún cambio
Carbopol 940	La mezcla de sólidos cambió de color blanco al inicio, a una coloración amarillenta.	La mancha obtenida de la muestra no coincide en tamaño y distancia con la obtenida de la solución de referencia.
Carbopol 934	La mezcla de sólidos cambió de color blanco al inicio, a una coloración amarillenta.	La mancha obtenida de la muestra no coincide en tamaño y distancia con la obtenida de la solución de referencia.
Esencia lavanda	No se observó ningún cambio	*No se observó ningún cambio
Esencia no. 12000	No se observó ningún cambio	*No se observó ningún cambio
Esencia no. 63400	No se observó ningún cambio	*No se observó ningún cambio
Glicerina	No se observó ningún cambio	*No se observó ningún cambio
Metilparabeno	No se observó ningún cambio	*No se observó ningún cambio
Ministato de isopropilo	No se observó ningún cambio	*No se observó ningún cambio
Monosteárate de sorbitan (span 60)	No se observó ningún cambio	*No se observó ningún cambio
Petrolatto blanco	No se observó ningún cambio	*No se observó ningún cambio
Polawax	No se observó ningún cambio	*No se observó ningún cambio
Propilnglicol	No se observó ningún cambio	*No se observó ningún cambio
Parafina líquida	No se observó ningún cambio	*No se observó ningún cambio
Polisorbato 80 (Tween 80)	No se observó ningún cambio	*No se observó ningún cambio
Polisorbato 60 (Tween 60)	No se observó ningún cambio	*No se observó ningún cambio
Polisorbato 20 (Tween 20)	No se observó ningún cambio	*No se observó ningún cambio
Propilparabeno	No se observó ningún cambio	*No se observó ningún cambio
Sorbitol	No se observó ningún cambio	*No se observó ningún cambio
Tricetanolamina	La solución cambió de amarillo tenue al inicio, a un amarillo mas intenso, en el transcurso del estudio.	La mancha obtenida de la muestra no coincide en tamaño y distancia con la obtenida de la solución de referencia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

*La mancha obtenida de la mezcla (p.a.-excipiente) coincide en tamaño y distancia con la obtenida de la solución de referencia.

4.4 De acuerdo a los resultados obtenidos del estudio de compatibilidad principio activo-excipientes, se desarrollaron las siguientes formulaciones:

FORMULA 1

<i>EXCIPIENTE</i>	<i>CONCENTRACIÓN (%)</i>
Principio activo	5,00
Petrolato blanco	25,00
Alcohol estearílico	10,00
Monosteárate de sorbitan (span 60)	—
Polisorbato 60 (Twcen 80)	—
Propilenglicol	10,00
Metilparabeno	0,10
Propilparabeno	0,05
Agua	100,00

NOTA: Esta formulación requiere de un HLB de 11.5, por lo tanto, para poder producir este HLB se estableció la siguiente mezcla de emulsificantes (tensoactivos no iónicos):

<i>Emulsificantes:</i>	<i>HLB</i>
-Monosteárate de sorbitan (span 60)	4.7 (α)
-Polisorbato 80 (Twcen 80)	15 (β)

Para determinar la fracción en peso requerida para cada emulsificante en esta mezcla se realizó el siguiente cálculo:

Tomando como regla general que : $\alpha + \beta = 1$

$$\alpha(4.7) + (1-\alpha)(15) = 11.5$$

$$\alpha = 0.34 \text{ ó } 34\%$$

$$\beta = 0.66 \text{ ó } 66\%$$

Una vez establecida la fracción en peso de cada uno de los emulsificantes, se evaluaron tres niveles de la proporción total de los emulsificantes, (manteniendo todos los demás excipientes constantes) para determinar así cual será la proporción óptima para la formulación 1.

**TESIS CON
FALLA DE PROYECTO**

RESULTADOS

Tabla IX. Niveles evaluados de la mezcla total de los emulsificantes dentro de la formulación 1.

NIVEL EVALUADO (mezcla total de los emulsificantes dentro de la formulación 1)	SPAN 60 Proporción dentro de la mezcla: (34 %)	TWEEN 80 Proporción dentro de la mezcla: (66 %)
1.0 %	0.34	0.66
3.0 %	1.02	1.98
5.0 %	1.70	3.30

De las formulaciones obtenidas se evaluaron las siguientes características:

Tabla X. Resultados de las características evaluadas a las formulaciones 1A ,1B,1C.

CARACTERÍSTICA EVALUADA	FORMULACIONES		
	1A	1B	1C
<i>APARIENCIA</i>	Desagradable	Agradable	Agradable
<i>CONSISTENCIA</i>	liquida	Semisólida, aunque en comparación con el innovador ,es de menor consistencia.	Aumentó un poco la consistencia, sin embargo aun es menor en comparación con el innovador.
<i>SEPARACIÓN DE FASES</i>	Si presentó separación de fases	No presentó separación de fases	No presentó separación de fases
<i>pH</i>	—	5.90	5.92
<i>UNTABILIDAD</i>	—	Al ser aplicada sobre la piel, se siente demasiado grasosa	Al ser aplicada sobre la piel, se siente demasiado grasosa, además de que se forma una capa blanca difícil de desvanecer.
<i>HOMOGENEIDAD</i>	—	Se observan pequeños grumos	Se observan pequeños grumos

FORMULA 2

<i>EXCIPIENTE</i>	<i>CONCENTRACIÓN (%)</i>
Principio activo	5.00
Alcohol estearílico	5.00
Alcohol cetílico	5.00
Miristato de Isopropilo	5.00
Polisorbato 60 (Tween 60)	—
Monoestearato de sorbitan (Span 60)	—
Propilenglicol	15.00
Ácido benzoico	0.20
Agua c.b.p.	100.00

NOTA: se realizan los mismos cálculos que en la formulación 1, para establecer la fracción en peso requerida para cada uno de los dos emulsificantes en esta segunda formulación.

HLB requerido para esta formulación es de 13.66

<i>EMULSIFICANTES</i>	<i>HLB</i>	<i>Fracción en peso</i>
Monoestearato de Sorbitan (Span 60)	4.7	$\alpha = 13\%$
Polisorbato 60 (Tween 60)	14.9	$\beta = 87\%$

Una vez establecida la fracción en peso de cada uno de los emulsificantes, se evaluaron cuatro niveles de la proporción total de los emulsificantes, (manteniendo todos los demás excipientes constantes) para determinar así cual será la proporción optima para la formulación 2.

Tabla XI. Niveles evaluados de la mezcla total de los emulsificantes dentro de la formulación 2.

FORMULA	NIVEL EVALUADO (mezcla total de los emulsificantes dentro de la formulación 2)	SPAN 60 Proporción dentro de la mezcla: 13 %	TWEEN 60 Proporción dentro de la mezcla: 87 %
2A	3.0 %	0.39	2.61
2B	5.0 %	0.65	4.35
2C	5.5 %	0.71	4.78
2D	6.0 %	0.78	5.22

De las formulaciones obtenidas se evaluaron las siguientes características:

Tabla XII. Resultados de las características evaluadas a las formulaciones 2A, 2B,2C,2D

CARACTERÍSTICA EVALUADA	FORMULACIONES			
	2A	2B	2C	2D
<i>APARIENCIA</i>	Agradable	Agradable	Agradable	Agradable
<i>CONSISTENCIA</i>	Demasiado fluida en comparación con el innovador	Semisólida, pero menor consistencia en comparación con la del innovador	Aumentó un poco la consistencia, sin embargo aun es menor en comparación con el innovador	Se observó un ligero aumento en comparación con la formulación anterior.
<i>SEPARACIÓN DE FASES</i>	No presentó separación de fases	No presentó separación de fases	No presentó separación de fases	No presentó separación de fases
<i>pH</i>	5.90	5.95	5.90	5.98
<i>UNTABILIDAD</i>	Al ser aplicada sobre la piel se desvanece fácilmente.	Al ser aplicada sobre la piel se desvanece fácilmente.	Al ser aplicada sobre la piel se desvanece fácilmente.	Al ser aplicada sobre la piel, se forma una capa blanca difícil de desvanecer.
<i>HOMOGENEIDAD</i>	Homogénea, sin grumos, ni partículas extrañas	Homogénea, sin grumos, ni partículas extrañas	Homogénea, sin grumos, ni partículas extrañas	Se observan pequeños grumos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Una vez que se estableció la concentración total de la mezcla de emulsificantes, se evaluaron a continuación tres niveles de alcohol estearílico (manteniéndose los demás excipientes constantes); obteniéndose así las siguientes formulaciones:

Tabla XIII. Niveles evaluados de alcohol estearílico para la formulación 3.

EXCIPIENTE	FORMULACIÓN 3 (%)		
	NIVEL 1 (%) (formula 3A)	NIVEL 2 (%) (formula 3B)	NIVEL 3 (%) (formula 3C)
Principio activo	5.00	5.00	5.00
Alcohol estearílico	6.00	7.00	8.00
Alcohol cetílico	5.00	5.00	5.00
Ministato de Isopropilo	5.00	5.00	5.00
Polisorbato 60 (Tween 60)	4.78	4.78	4.78
Monosteato de sorbitan (span 60)	0.71	0.71	0.71
Propilenglicol	15.00	15.00	15.00
Acido benzoico	0.20	0.20	0.20
Agua c. b. p.	100.00	100.00	100.00

TESIS CON
FALLA DE CALIFICACION

De estas formulaciones se evaluaron las siguientes características:

Tabla XIV. Resultados de las características evaluadas a las formulaciones 3A, 3B,3C.

CARACTERÍSTICA EVALUADA	FORMULACIONES		
	3A	3B	3C
<i>APARIENCIA</i>	Agradable	Agradable	Desagradable
<i>CONSISTENCIA</i>	Consistencia menor en comparación con la del inovador	Aumenta la consistencia, sin embargo aun es menor en comparación con la del inovador	Aumenta considerablemente la consistencia, en comparación con la del inovador
<i>SEPARACIÓN DE FASES</i>	No presentó separación de fases	No presentó separación de fases	No presentó separación de fases
<i>pH</i>	6.02	6.05	6.1
<i>UNTABILIDAD</i>	Al ser aplicada sobre la piel se desvanece fácilmente.	Al ser aplicada sobre la piel se desvanece fácilmente.	Al ser aplicada sobre la piel presenta problemas para desvanecerse, ya que se forma una capa blanca sobre ésta.
<i>HOMOGENEIDAD</i>	Totalmente homogénea, sin grumos, ni partículas extrañas.	Totalmente homogénea, sin grumos, ni partículas extrañas.	Se observan pequeños grumos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Una vez establecida la concentración de alcohol estearílico, se evaluaron a continuación tres niveles de alcohol cetílico, (manteniendo constante los demás excipientes) obteniéndose así las siguientes formulaciones:

Tabla XV. Niveles evaluados de alcohol cetílico para la formulación 4.

EXCIPIENTE	FORMULACIÓN 4 (%)		
	NIVEL 1 (%) (formula 4A)	NIVEL 2 (%) (formula 4B)	NIVEL 3 (%) (formula 4C)
Principio activo	5.00	5.00	5.00
Alcohol estearílico	7.00	7.00	7.00
Alcohol cetílico	5.50	6.00	6.5
Miristato de Isopropilo	5.00	5.00	5.00
Polisorbato 60 (Tween 60)	4.78	4.78	4.78
Monosteato de sorbitan (span 60)	0.71	0.71	0.71
Propilenglicol	15.00	15.00	15.00
Acido benzoico	0.20	0.20	0.20
Agua c.b.p.	100.00	100.00	100.00

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

De estas formulaciones se evaluaron las siguientes características:

Tabla XVI. Resultados de las características evaluadas a las formulaciones 4A, 4B,4C.

CARACTERÍSTICA EVALUADA	FORMULACIONES		
	4A	4B	4C
<i>APARIENCIA</i>	Agradable	Agradable	Agradable
<i>CONSISTENCIA</i>	Consistencia menor en comparación con la del innovador	Consistencia similar a la del innovador.	Consistencia similar a la del innovador.
<i>SEPARACIÓN DE FASES</i>	No presentó separación de fases	No presentó separación de fases	No presentó separación de fases
<i>pH</i>	6.09	6.10	6.12
<i>UNTABILIDAD</i>	Al ser aplicada sobre la piel se desvanece fácilmente.	Al ser aplicada sobre la piel se desvanece fácilmente.	Al ser aplicada sobre la piel se forma una capa blanca sobre ésta que es difícil de desvanecer.
<i>HOMOGENEIDAD</i>	Totalmente homogénea, sin grumos, ni partículas extrañas.	Totalmente homogénea, sin grumos, ni partículas extrañas.	Totalmente homogénea, sin grumos, ni partículas extrañas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Una vez que se establecieron los excipientes y sus proporciones para obtener la formulación con las características deseadas, la cual se muestra a continuación como la formulación 5; se seleccionó finalmente la esencia, para lo cual se evaluaron tres esencias y cada esencia se evaluó a tres niveles diferentes de concentración.

FORMULACIÓN 5

EXCIPIENTE	CONCENTRACIÓN (%)
Principio activo	5.00
Alcohol estearílico	7.00
Alcohol cetílico	6.00
Miristato de isopropilo	5.00
Polisorbato 60 (Tween 60)	4.78
Monocestearato de sorbitan (span 60)	0.71
Propilenglicol	15.00
Ácido benzoico	0.20
Esencia	—
Agua c.b.p.	100.00

Tabla XVII. Niveles evaluados para cada una de las tres esencias seleccionadas.

NIVEL EVALUADO	ESENCIAS		
	<i>Esencia no. 12000</i>	<i>Esencia no. 63400</i>	<i>Lavanda</i>
NIVEL 1 (%)	0.05	0.02	0.06
NIVEL 2 (%)	0.08	0.04	0.09
NIVEL 3 (%)	0.10	0.07	0.20

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Una vez seleccionada la esencia así como la proporción en la cual deberá de presentarse dentro de la formulación, se establece a continuación la formulación final.

FORMULACIÓN FINAL

EXCIPIENTE	CONCENTRACIÓN (%)
Principio activo	5.00
Alcohol estearílico	7.00
Alcohol cetílico	6.00
Miristato de isopropilo	5.00
Polisorbato 60 (Tween 60)	4.78
Monocostearato de sorbitan (span 60)	0.71
Propilenglicol	15.00
Ácido benzoico	0.20
Esencia	0.09
Agua c. b. p.	100.00

Tabla XVIII. Resultados de las características evaluadas a la formulación final

CARACTERÍSTICA EVALUADA	RESULTADO
APARIENCIA	Agradable, crema color blanco.
CONSISTENCIA	Similar a la del innovador.
SEPARACION DE FASES	No presentó separación de fases.
pH	6.16
UNTABILIDAD	Al ser aplicada sobre la piel se desvanece fácilmente, no se siente grasosa
HOMOGENEIDAD	Totalmente homogénea, sin grumos, ni partículas extrañas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4.5 Resultados de las pruebas de ciclado térmico

Una vez seleccionada la formulación final, se sometió a pruebas de ciclado térmico, los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Tabla XVIII. Resultados de las pruebas de ciclado térmico.

CARACTERÍSTICA EVALUADA	INICIO	FINAL
<i>APARIENCIA</i>	Agradable, crema color blanco.	Agradable, crema color blanco
<i>CONSISTENCIA</i>	Similar a la del innovador	Similar a la del innovador
<i>ROMPIMIENTO DE LA EMULSIÓN</i>	No se presentó rompimiento de la emulsión	No se presentó rompimiento de la emulsión
<i>pH</i>	6.16	6.09
<i>UNTABILIDAD</i>	Al ser aplicada sobre la piel se desvanece fácilmente, no se siente grasosa.	Al ser aplicada sobre la piel se desvanece fácilmente, no se siente grasosa
<i>TIPOMOGENEIDAD</i>	Totalmente homogénea, sin grumos, ni partículas extrañas.	Totalmente homogénea, sin grumos, ni partículas extrañas

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CAPITULO V

5. ANÁLISIS DE RESULTADOS

De acuerdo a los resultados obtenidos, en cuanto al análisis del principio activo, se puede observar que todas las determinaciones realizadas a éste, cumplen con las especificaciones de calidad establecidas, por lo tanto el principio activo es considerado apto para continuar con el desarrollo de la formulación.

En cuanto a los resultados obtenidos de los estudios de estabilidad del principio activo, se puede observar que es estable a las condiciones sometidas, es decir tanto a temperatura ambiente/luz así como a temperatura de 65°C, ya que sus propiedades físicas y químicas evaluadas no se vieron afectadas durante el estudio. En lo que se refiere al estudio de degradación del principio activo, se observó que el principio activo solo se degrada a condiciones extremas en medio ácido así como en medio alcalino, ya que tanto sus propiedades físicas y químicas se ven afectadas a lo largo de este estudio; en cuanto a las condiciones evaluadas en H₂O y H₂O₂ las propiedades físicas y químicas del principio activo se mantuvieron sin cambios durante el estudio.

Los resultados obtenidos en el estudio de compatibilidad del principio activo con excipientes, establece que de todos los excipientes sometidos a este estudio solo los carboxipol y la trietanolamina resultaron ser incompatibles con el principio activo, ya que sus propiedades físicas y químicas se vieron afectadas a lo largo de este estudio.

Con base en los resultados de los estudios de preformulación, se desarrollaron varias formulaciones tentativas en las cuales se fueron variando las concentraciones de algunos excipientes con el fin de obtener finalmente una formulación estable que cumpliera con las características deseadas.

Ya que en cualquier sistema emulsionante, usualmente se debe incluir un emulsificante lipófilo (bajo HLB) y uno hidrófilo (alto HLB) para poder producir el denominado balance hidrófilo-lipófilo y asegurar así la estabilidad de una emulsión, para la formulación No. 1 primeramente se seleccionó una mezcla de emulsificantes siendo ésta compuesta por el monoestearato de sorbitan (span 60) y por el polisorbato 80 (tween 80); una vez seleccionada esta mezcla se estableció la proporción total de la mezcla dentro de la formulación, para lo cual se evaluaron tres niveles: al 1%, al 3% y al 5% de la mezcla total de los emulsificantes, manteniendo constantes todos los demás excipientes dentro de la formulación; siendo que en la formulación evaluada al 1% de proporción total de emulsificantes (fórmula 1A) se observó una separación de fases al siguiente día de realizada la formulación; lo cual se pudo deber a que fue insuficiente la proporción de los emulsificantes para poder estabilizar la emulsión, en cuanto a las demás características (aparición, consistencia, pH, untabilidad y homogeneidad) no fue posible evaluarlas por lo mismo. Sin embargo, en la formulación evaluada al 3% de proporción total de emulsificantes (fórmula 1B) ya no se observó una separación de fases, por lo que con esta proporción si se logró estabilizar la emulsión sin embargo su consistencia era menor en comparación con la del innovador, además de que al ser aplicada sobre la piel se sentía demasiado grasosa. En cuanto a la formulación evaluada al 5% de proporción total de emulsificantes (fórmula 1C) aunque tampoco se presentó separación de fases en la emulsión formada, al evaluar sus características, éstas no mejoraron principalmente la consistencia y la untabilidad, pues la crema se sentía igualmente grasosa y la consistencia no aumentó.

Por lo tanto, se desarrolló una segunda formulación en la cual se mantuvieron constantes todos los excipientes utilizados para la formulación 1 excepto los siguientes: se cambió el petrolato blanco por el alcohol cetílico con el fin de disminuir la sensación grasosa y aumentar con la adición de éste la consistencia de la crema, así como también se cambiaron los parabenos por el ácido benzoico, debido a que de acuerdo a la literatura los parabenos ven disminuida su potencia en presencia de los polisorbatos y finalmente se cambió uno de los emulsificantes que fue el Polisorbato 80 por el Polisorbato 60.

En esta segunda formulación se evaluaron cuatro niveles: 3%, 5%, 5.5% y 6% de la mezcla total de los emulsificantes (manteniéndose constantes los demás excipientes), obteniéndose así cuatro formulaciones(2A, 2B, 2C y 2D); de los 4 niveles evaluados, todas las formulaciones resultantes se mantuvieron estables, ya que de todos los niveles evaluados ninguna formulación presentó separación de fases, además de que las cuatro formulaciones se encontraban dentro del intervalo de pH establecido; sin embargo de estas cuatro solo se seleccionó aquella formulación que presentó la proporción total de emulsificantes al 5.5% (fórmula 2C) ya que al evaluar las características restantes para cada formulación, fue la consistencia de esta formulación la que más se asemejaba a la del innovador, aunque aún seguía siendo menor en comparación con el innovador; y aunque la proporción total de emulsificantes al 6% presentaba una consistencia similar a la del innovador al ser aplicada sobre la piel se formaba una capa blanca difícil de desvanecer.

Una vez establecida la proporción total de emulsificantes la cual fue de 5.5 % (fórmula 2C), y al observar que a niveles mayores de esta mezcla no se pudieron lograr las características deseadas, se decidió evaluar ahora tres niveles de alcohol estearílico, desarrollándose así la formulación No.3 la cual se basó principalmente en la formulación 2C manteniendo todos los excipientes constantes así como sus concentraciones y variando únicamente los niveles de alcohol estearílico; los niveles evaluados fueron al 6%, 7% y 8%, encontrándose así que al 6% (fórmula 3A) no se logra la consistencia deseada, al 7%(fórmula 3B) hay un aumento en la consistencia sin embargo aún es menor en comparación con la del innovador .

Finalmente al 8% (fórmula 3C) se obtiene una crema con una consistencia demasiado sólida, por consiguiente también presenta problemas al aplicarla sobre la piel ya que se forma una capa blanca difícil de desvanecer; lo cual no se presentó en las dos formulaciones anteriores.

Por lo tanto, se selecciona el nivel de alcohol estearílico al 7% (fórmula 3B); sin embargo al no obtener aun la consistencia deseada se decide evaluar ahora 3 niveles de alcohol cetílico (obteniéndose así las formulaciones 4A, 4B, y 4C) tomando como base los excipientes así como sus concentraciones de la formulación 3B manteniéndolos todos constantes y evaluando solo los siguientes niveles de alcohol cetílico : 5.5%, 6% y 6.5%; en donde se observa que para el nivel evaluado al 5.5% (fórmula 4A) no se logra obtener la consistencia deseada, sin embargo para el nivel evaluado al 6% (fórmula 4B) finalmente se obtiene una crema con la consistencia deseada, ya que ésta es similar a la del innovador, así mismo para el nivel evaluado al 6.5% (fórmula 4C) se obtiene una crema con una consistencia similar; sin embargo esta última crema al ser aplicada sobre la piel presenta problemas para desvanecerse, ya que se forma una capa blanca difícil de desvanecer, en cambio la formulación evaluada al 6% (fórmula 4B) no presenta este problema, ya que se desvanece fácilmente. Por lo tanto, se seleccionó finalmente la formulación 4B.

Una vez que se establecieron todos los excipientes así como sus concentraciones dentro de la formulación con el fin de obtener las características deseadas, se seleccionó finalmente la esencia, para lo cual se establecieron tres esencias distintas evaluándose cada una a diferentes niveles; seleccionando finalmente la esencia lavanda al 0.09%, ya que las dos esencias restantes aun al ser probadas a diferentes niveles dentro de la formulación presentaban olores desagradables.

Una vez establecida la formulación final, se sometió a pruebas de ciclado térmico por un periodo de 20 días a las condiciones mencionadas anteriormente, en donde a la crema se le evaluaron al inicio así como a lo largo de todo el estudio los siguientes parámetros: apariencia, consistencia, rompimiento de fases, pH, untabilidad y homogeneidad; de los resultados obtenidos a los parámetros evaluados no se observaron cambios ni en apariencia, ni en consistencia ya que ésta no aumentó o disminuyó, en cuanto a untabilidad y homogeneidad se mantuvieron igual que al inicio; en cuanto al pH se observó un cambio no significativo, finalmente no se observó separación de fases; por lo tanto, de todo lo anterior se puede asegurar aparentemente la estabilidad de la crema.

CAPITULO VI

6. CONCLUSIONES

- ❖ El principio activo cumple con todas las especificaciones establecidas, por lo que puede ser considerado óptimo para la fabricación de un producto farmacéutico.
- ❖ De acuerdo a los estudios realizados en la etapa de preformulación, el principio activo es estable a temperatura ambiente/luz solar así como a la temperatura de 65°C.
- ❖ El principio activo es inestable en condiciones extremas de acidez y alcalinidad, mientras que se mantiene estable en presencia de agua y peróxido de hidrógeno.
- ❖ El principio activo demostró en los estudios de compatibilidad p.a-excipientes ser incompatible solo con los carbopoles y con la trietanolamina.
- ❖ Basándose en los resultados obtenidos de los estudios de preformulación, se logró desarrollar de entre una serie de formulaciones aquella que cumpliera con las características físicas y químicas deseadas.
- ❖ La formulación final, después de haber sido sometida a pruebas de ciclado térmico, no presentó alteraciones físicas ni químicas por lo que demostró ser estable y adecuada para someterla a una posterior evaluación mediante estudios de estabilidad acelerada.

6.1 SUGERENCIAS

- ❖ Se propone someter la formulación final obtenida a estudios de estabilidad acelerada (de acuerdo a la NOM-073-SSA1-1993. ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS) evaluando los siguientes parámetros que se establecen dentro de la norma específicamente para esta forma farmacéutica:

concentración del fármaco, características organolépticas, homogeneidad, viscosidad, pH, prueba de irritabilidad en piel, límites microbianos; estas pruebas se deben de llevar a cabo en análisis inicial y final. Todo lo anterior con el fin de poder asegurar finalmente que sus características físicas, químicas y microbiológicas del medicamento se mantienen estables y dentro de los límites especificados.

- ❖ Escalar la formulación a nivel piloto, bajo un procedimiento representativo y que simule aquel que será utilizado durante la producción rutinaria para la comercialización, con la finalidad de optimizar y validar las condiciones de proceso para la manufactura de la crema.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Flores J.; Armijo J. A. ; *Farmacología Humana*; 2ª edición, Ediciones científicas y técnicas, S.A., 1992. pp 315-336.
2. Velásquez ; *Farmacología*, 16ª edición, Ed. Interamericana Mc Graw-Hill, España 1993, pp 471-486.
3. Katzung B. ; *Farmacología Básica y Clínica* ; 7ª edición, Ed. Manual Moderno, México 1997, pp 613-621.
4. Goodman & Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, 9ª edición, Ed. Mc Graw-Hill interamericana, 1999, vol. I ,pp 661-669,679-703.
5. Barry B. W. *Dermatological Formulations* ,Ed. Dekker,New York, 1983, vol. 18 pp 313-322, 325-340.
6. Pardeep K.G.,Clyde M. O. and Roger L. S.; *Emulsions*, FMC BioPolymer, Section 10, pp 1-19.
7. Lachman L., Liberman H., Kaning L.; *The Theory and Practis of Industrial Pharmacy*. 3ª edición , Ed. Lea & Febiger ,Philadelphia 1986, pp 171-194,502-532.
8. Liberman H.A., Rieger M.M., Banker G.S.; *Pharmaceutical dosage Forms: Disperse Systems*, Ed. Marcel Dekker,1996, vol. I, pp 49-67, 199-240.

9. Becher P.; *Emulsions Theory and Practice*, 2ª edición, Ed. Blume, New York .
10. Jeannin C., Mangeot A., Verain A.; *Ingeniería Farmacéutica* , Ed. El Manual Moderno, 1986, pp 542-543.
11. Darr Alfred; *Elementos de Tecnología Farmacéutica*, Ed. Acríbia Zaragoza España, 1998, pp 393-398.
12. Remington ; *Farmacía* , 17ª edición ,Ed. Medica Panamericana, México 1990, pp 2315-2323.
13. Banker S.G., Rodees T.C.; *Modern Pharmaceutics*, 3ª edición ,Ed. Marcel Dekker, 1996, pp 260-275, 291-294.
14. Howard C. A.; *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4ª edición, Ed. Lea & Febiger, Philadelphia USA 1985, pp 304.
15. Howard C. A., Nicholas G.P.; *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Fifth Edition, Lea & Febiger, 1990 , pp 307-312.
16. Montejo V. ; *Tecnología Farmacéutica. Texto para el ingeniero farmacéutico*, Ed. Acríbia, Zaragoza España, 1981, pp 182-183.
17. Román F. D.; *Innovación y Desarrollo Farmacéutico*, 1ª edición, Asociación Farmacéutica Mexicana , 1990, pp 249, 271-287.

18. British Pharmacopeia; 2000, vol. I y II, pp A 125, A126, A152, A153, A163, A174, A175, A177.
19. Procedimiento Normalizado de Operación; *Pruebas de Estabilidad y Degradación del Principio Activo*; Productos MAVI S.A. de C.V. 2002.
20. Handbook of Pharmaceutical Excipients; American Pharmaceutical Association, second edition, 1994, pp 32-36, 71-73, 99-103, 243, 310-312, 331-332, 375-378, 407-408, 411-414, 473-476, 494-499, 538-539, 550-551.
21. Procedimiento Normalizado de Operación; *Pruebas de Ciclado Térmico*; Productos MAVI S.A. de C.V. 2002.
22. Secretaría de Salud; *Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos*.