

00524
20.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

DESARROLLO DE DOS FORMULACIONES TÓPICAS PARA EL
TRATAMIENTO DEL ACNE, CONTIENIENDO PEROXIDO DE
BENZOILO

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
P R E S E N T A :
MIRNA CABRERA MARTÍNEZ



MEXICO, D.F.



**EXÁMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA**

2003.



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.


JURADO ASIGNADO

Presidente *Prof. Gabriel René Guzmán Martínez*
Vocal *Prof. Liliana Aguilar Contreras*
Secretario *Prof. María Esther Hernández Jiménez*
1^{er} Suplente *Prof. Ernestina Hernández García*
2^{do} Suplente *Prof. Martín Rueda Espinosa*

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

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

ASESOR:



Q.F.B. María Esther Hernández Jiménez

SUSTENTANTE:



Mirna Cabrera Martínez

*A todos los que me han motivado
y ayudado a seguir adelante.*

Gracias

Mirna C.M.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a digitalizar en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo receptional.
NOMBRE: Cárcela Martínez
Mirna
FECHA: 13 Octubre 2003
FIRMA: *Mirna*

ÍNDICE

INDICE	Pág.
Capítulo 1. INTRODUCCIÓN.....	9
1.1 Planteamiento del problema.....	11
1.2 Objetivos.....	12
1.3 Hipótesis.....	13
1.4 Diagrama general de trabajo.....	14
Capítulo 2. ANTECEDENTES.....	15
2.1 Anatomía y fisiología de la piel.....	16
Funciones de la piel.....	16
Estructura de la piel.....	16
Epidermis.....	16
Dermis.....	17
Hipodermis.....	18
Anexos de la piel.....	18
Absorción percutánea.....	20
Factores que afectan la absorción percutánea.....	20
Factores Biológicos.....	20
Factores fisicoquímicos.....	21
Rutas de absorción.....	22
Mecanismo de absorción.....	22
2.2 El acné y su tratamiento.....	23
Definición.....	23
Incidencia e importancia.....	23
Clasificación.....	23
Lesiones no inflamatorias.....	23
Lesiones inflamatorias.....	24
Patogénesis.....	24
Incremento de la producción de sebo.....	24
Aglutinación anormal de las células epiteliales dentro de la unidad pilosebácea.....	25
Presencia de <i>Propionibacterium acnes</i>	25
Factores que afectan el acné.....	26
Tratamiento.....	28
Tratamiento tópico.....	28
Tratamiento sistémico.....	29
2.3 Peróxido de benzoilo.....	30
Propiedades fisicoquímicas.....	30
Estabilidad en preparaciones farmacéuticas.....	31
Farmacología.....	32

2.4 Formas farmacéuticas de aplicación tópica.....	34
2.4.1 Geles.....	34
Definición.....	34
Aplicación.....	34
Clasificación.....	35
Características.....	35
Reología.....	36
Elaboración de geles.....	36
Agentes gelificantes.....	37
Estabilidad.....	38
2.4.2 Emulsiones.....	38
Definición.....	38
Aplicación.....	39
Clasificación.....	39
Determinación del tipo de emulsión.....	39
Formación de una emulsión.....	40
Métodos de preparación de emulsiones.....	40
Componentes de una emulsión.....	41
Estabilidad de emulsiones.....	43
2.5 Etapas del desarrollo de un medicamento.....	44
Preformulación.....	44
Formulación.....	46
Optimización.....	47
Estabilidad.....	47
Escalamiento.....	48
Transferencia de tecnología.....	49
Validación del proceso.....	49
Capítulo 3. MATERIAL Y MÉTODO.....	50
3.1 Material.....	51
3.1.1 Material de laboratorio.....	51
3.1.2 Equipos e instrumentos.....	51
3.2 Método.....	52
3.2.1 Análisis de materia prima.....	52
3.2.2 Estudios de preformulación.....	54
3.2.2.1 Caracterización del peróxido de benzilo.....	54
3.2.2.2 Estabilidad del principio activo.....	56
3.2.3 Formulación.....	58
3.2.4 Prueba de ciclado térmico.....	59

Capítulo 4. RESULTADOS.....	60
4.1 Análisis de materia prima.....	61
4.2 Estudios de preformulación.....	62
4.2.1 Caracterización del peróxido de benzilo.....	62
4.2.2 Estabilidad del principio activo.....	66
4.3 Formulación.....	68
Gel de peróxido de benzilo.....	68
Loción de peróxido de benzilo.....	70
4.4 Prueba de ciclado térmico.....	76
Capítulo 5. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	79
Capítulo 6. CONCLUSIONES.....	84
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	87

INDICE DE DIAGRAMAS

	Pág
DIAGRAMA 1. Diagrama general de trabajo.....	14
DIAGRAMA 2. Proceso de fabricación del gel de peróxido de benzilo.....	68
DIAGRAMA 3. Proceso de fabricación de la loción de peróxido de benzilo.....	70

INDICE DE GRÁFICAS

GRÁFICA 1. Distribución del tamaño de partícula del principio activo.....	64
GRÁFICA 2. Determinación del tamaño medio de partícula del principio activo.....	65

INDICE DE TABLAS

	pág.	
TABLA I.	Tiempo de análisis y condiciones de almacenamiento para las pruebas de estabilidad acelerada.....	48
TABLA II.	Relación entre la abertura y el número de malla.....	55
TABLA III.	Clasificación del polvo de acuerdo al número de malla.....	55
TABLA IV.	Excipientes evaluados.....	57
TABLA V.	Especificaciones de apariencia, pH y viscosidad de la FEUM 7ª ed., para gel y loción de peróxido de benzoilo.....	58
TABLA VI.	Porcentaje de peróxido de benzoilo anhidro en la materia prima.....	61
TABLA VII.	Solubilidad del peróxido de benzoilo en diferentes disolventes.....	62
TABLA VIII.	Distribución del tamaño de partícula del principio activo.....	63
TABLA IX.	Estabilidad del peróxido de benzoilo en estado sólido y en solución.....	66
TABLA X.	Compatibilidad del peróxido de benzoilo con diferentes excipientes.....	67
TABLA XI.	Formulaciones obtenidas del gel de peróxido de benzoilo.....	69
TABLA XII.	Formulaciones obtenidas de la loción de peróxido de benzoilo.....	71
TABLA XIII.	HLB requerido para las formulaciones A, B y C.....	72
TABLA XIV.	HLB requerido para las formulaciones D, E y F.....	72
TABLA XV.	HLB requerido para las formulaciones G, H e I.....	73
TABLA XVI.	HLB de los tensoactivos 1 y 2.....	73
TABLA XVII.	Porcentaje requerido de los tensoactivos 1 y 2 para las formulaciones A, B y C.....	74
TABLA XVIII.	Porcentaje requerido de los tensoactivos 1 y 2 para las formulaciones D, E y F.....	75
TABLA XIX.	Porcentaje requerido de los tensoactivos 1 y 2 para las formulaciones G, H e I.....	76
TABLA XX.	Resultado de la prueba de ciclado térmico para la formulación 4, 5 y 8 del gel de peróxido de benzoilo.....	76
TABLA XXI.	Resultado de la prueba de ciclado térmico para la formulación G, H e I de la loción de peróxido de benzoilo.....	77
TABLA XXII.	Mejor formulación del gel de peróxido de benzoilo.....	77
TABLA XXIII.	Mejor formulación de peróxido de benzoilo.....	78

CAPÍTULO 1
Introducción

En la actualidad los medicamentos representan una de las herramientas más valiosas con las que cuenta el ser humano para combatir los problemas de salud; de tal manera que cualquier intento de innovación para crear, mejorar o ampliar su utilidad debe repercutir en beneficios para las personas.

Un problema de salud común, sobre todo entre los adolescentes, es el acné, un padecimiento que más que un daño físico, puede dañar el autoestima de las personas; es una afección que involucra áreas de la piel ricas en folículos pilosebáceos caracterizada por secreción sebácea aumentada, comedones, y lesiones inflamatorias que pueden ir desde las pústulas, pápulas, lesiones noduloquísticas hasta cicatrices de diversos tipos.

El peróxido de benzoilo es ampliamente utilizado para la elaboración de productos antiacné por sus buenos resultados. Por esta razón Grupo Industrial Farmex decidió desarrollar dos productos antiacné a base de peróxido de benzoilo para el tratamiento del acné leve a moderado, en la forma farmacéutica de gel y loción.

En este trabajo se presenta una revisión bibliográfica acerca de la anatomía y fisiología de la piel, la fisiopatología del acné y su tratamiento, propiedades y características del peróxido de benzoilo, generalidades acerca de formas farmacéuticas de aplicación tópica tal como geles y emulsiones, así como las etapas que comúnmente se siguen para el desarrollo de un medicamento.

Con base en esta revisión bibliográfica se llevaron a cabo los estudios de preformulación y formulación, y en este trabajo se presenta el proceso que se siguió para la obtención de una formulación antiacné en gel y en loción.

1.1 Planteamiento del problema

El acné es un padecimiento común sobre todo en países como México en donde un alto índice de la población es menor de 25 años, y esta afección es un problema muy común que afecta en distintos grados a la mayor parte de la población adolescente.

Sin embargo no es una afección exclusiva de los adolescentes ya que se inicia habitualmente en la pubertad, alcanzando un pico en la incidencia y severidad entre los 17 y 20 años, resolviéndose en el 93% de los casos alrededor de los 25 años de edad, pero en el 7% restante, el padecimiento se puede prolongar hasta los 45 años. ²³

Cabe resaltar que su importancia como patología radica en sus repercusiones sociales y psicológicas, tanto durante la etapa activa del padecimiento, y posteriormente por las cicatrices permanentes que puede dejar.

Por todo lo anterior y considerando que el objetivo de Grupo Industrial Farmex es elaborar medicamentos de calidad que estén al alcance de la mayoría de la gente, se decidió llevar a cabo la formulación de una loción y la formulación de un gel, para tener una nueva alternativa, a un precio accesible, y que cumplan con las especificaciones farmacopeicas para asegurar la calidad del producto en el mercado.

1.2 Objetivos

General

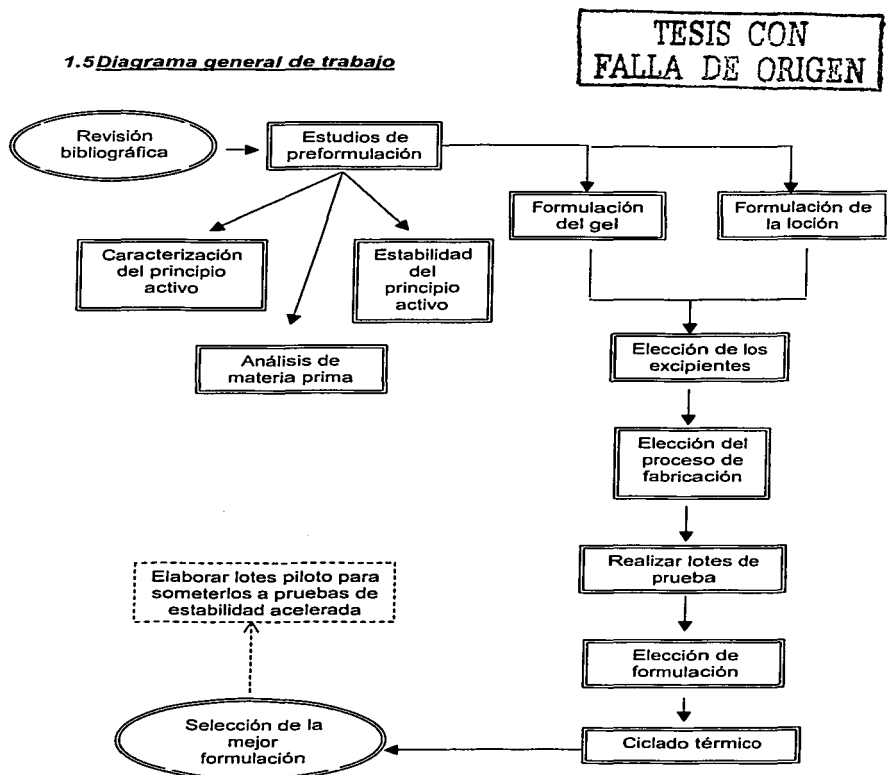
Desarrollar dos formulaciones tópicas, que contengan peróxido de benzoilo para el tratamiento del acné, que demuestren ser estables física y químicamente durante la prueba de ciclado térmico, siendo así candidatas para estudios de estabilidad acelerada.

Específicos

- ca Realizar una revisión bibliográfica que nos permita definir una estrategia para el desarrollo de las formulaciones.
 - ca Formular un gel y una loción con base en los estudios de preformulación, que cumplan con las especificaciones de calidad y puedan ser proporcionadas a un precio accesible.
 - ca Seleccionar las formulaciones que serán sometidas a pruebas de ciclado térmico.
 - ca Someter a prueba de ciclado térmico las formulaciones seleccionadas tanto del gel como de la loción, para elegir la mejor formulación.
-

1.3 Hipótesis

Si se realiza una buena planeación del diseño en donde se lleven a cabo los estudios de preformulación y formulación en forma apropiada, entonces se obtendrán formulaciones estables física y químicamente, que cumplan con las especificaciones de calidad preestablecidas.

1.5 Diagrama general de trabajo**DIAGRAMA 1.** Diagrama general de trabajo.

CAPITULO 2

Antecedentes

2.1 ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA PIEL

Funciones de la piel

La piel recubre toda la superficie externa del organismo y tiene varias funciones importantes:

- ↳ Conformar una barrera contra la invasión de microorganismos.
- ↳ Confiere protección contra acciones mecánicas, compuestos químicos, cambios de temperatura y radiaciones.
- ↳ Regulación del calor.
- ↳ Mantenimiento del equilibrio hídrico.
- ↳ Es capaz de absorber y de secretar.
- ↳ Participa en la defensa inmunológica.
- ↳ Y es un extenso órgano sensorial.¹⁰

Estructura de la piel

La piel está formada por tres capas: la epidermis, la dermis y la hipodermis.

Epidermis

La capa externa o epidermis es no vascular y está compuesta de células epiteliales escamosas estratificadas que se dividen en cinco capas.

Estrato germinativo (basal): Es la más profunda y está en contacto directo con la dermis, esta capa está compuesta de queratinocitos, los cuales se dividen y migran hacia arriba sufriendo una transformación gradual de células vivas a muertas.

Estrato espinoso: Sobre el estrato basal está el estrato espinoso que contiene tanto queratinocitos como melanocitos, es llamado así debido a que las prolongaciones citoplasmáticas se asemejan a las espinas, esta capa es más gruesa en las palmas de las manos y en las plantas de los pies.

Estrato granuloso (granular): Este estrato se compone de varias capas de células las cuales son ricas en gránulos que contienen queratohialina.

Estrato lucido: Es un área transluciente y delgada presente solo en las palmas de las manos y en las plantas de los pies compuesta por células aplanadas densamente empaquetadas.

Estrato córneo: La capa córnea es la más externa y es el producto final muerto, mientras que las otras cuatro capas son consideradas la epidermis viva. Esta compuesto de células planas, escamosas y queratinizadas (muertas) que son constantemente desprendidas y reemplazadas por nuevas células generadas por el proceso mitótico de las células de la capa basal, las nuevas células empujan a las más viejas conforme se acercan a la superficie. En el proceso, las células más viejas, pierden agua, se vuelven más compactas y gradualmente pierden su núcleo antes de tomar su lugar sobre la superficie de la piel donde son desprendidas. 6,9

Dermis

La dermis es la gruesa capa de tejido a la que se fija la epidermis, consiste principalmente de tejido conectivo, donde se insertan los folículos pilosos, las glándulas sudoríparas y las sebáceas. El tejido conectivo de la dermis se compone de fibras elásticas y fibras reticulares que proveen de soporte y elasticidad a la piel. La epidermis se compone de dos capas:

Estrato papilar: Esta adyacente a la epidermis y es rico en vasos sanguíneos, probablemente proporciona nutrientes a la epidermis que es avascular; se compone de tejido conectivo muy laxo con un reticulado de fibras de colágeno.

Estrato reticular: Es más denso que el estrato papilar, con gruesas fibras de colágeno que conectan la dermis con la hipodermis. 6,9

Hipodermis

La hipodermis o tejido subcutáneo, es el área más inervada de la piel, está compuesta de tejido conectivo y tejido adiposo firmemente anclado a la dermis.

El tejido subcutáneo varía de espesor, pero provee la flexibilidad necesaria a la piel humana, ayuda en el control térmico, es un reservorio de nutrientes y provee acojinamiento gracias al componente graso incluido en esta capa.

Anexos de la piel

Los componentes de la piel son de dos tipos: cornificadas (cabello y uñas) y glandulares (glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas tanto écrinas como apócrinas).

Folículos pilosos

Un folículo piloso es una invaginación tubular de la epidermis en la dermis. El folículo tiene dirección oblicua y termina en la profundidad en un engrosamiento, el bulbo piloso dentro del cual se encuentra la papila dérmica. Cada folículo se relaciona con un pequeño músculo liso, el músculo erector del pelo y con una o más glándulas sebáceas. Dentro del folículo también está una fibra de células epiteliales queratinizadas que crecen en la base del folículo como resultado de la multiplicación celular en la papila.

Glándulas sebáceas

La mayoría de las glándulas sebáceas están localizadas en la misma área anatómica donde se encuentra el pelo porque usualmente están adyacentes a los folículos pilosos y se activan en la pubertad. En las zonas seboreicas como la cara, el cuero cabelludo y las partes mediales del pecho y la espalda son más grandes y se encuentran en mayor número.

El producto de las glándulas sebáceas es el sebo, el cual cubre el cabello y la superficie de la piel, es una mezcla de ácidos grasos libres (principalmente palmítico y oleico), triglicéridos, colesterol, escualeno y trazas de vitaminas liposolubles. Con el sudor, el sebo forma una emulsión que contiene el producto de desecho de las células cutáneas.

Glándulas sudoríparas

Existen dos tipos de glándulas sudoríparas: las glándulas apócrinas y las glándulas écrinas. Ambas son consideradas exocrinas porque sus secreciones llegan a la superficie de la piel.

Glándula sudorípara apócrina: Estas se encuentran en las axilas, la región anogenital, el conducto auditivo externo, las areolas mamarias y los párpados superiores. Están generalmente unidas a los folículos pilosos por ductos que llevan hacia el interior a los túbulos glandulares secretores. Estos túbulos están cubiertos con mioepitelio, lo cual permite la contracción en respuesta a un estímulo adrenérgico. Tal estímulo libera una secreción lechosa que contiene proteínas, azúcares y lípidos, esta secreción es inodora hasta que las bacterias de la piel actúan sobre su contenido produciendo el característico olor corporal atribuido principalmente al ácido 3-metil-2-hexanoico. Estas glándulas no participan en la regulación de la temperatura corporal pero en cambio responden a la secreción hormonal, consecuentemente, el inicio de su acción está asociado con la pubertad.

Glándula sudorípara écrina: Estas son independientes de los folículos pilosos, se extienden de la superficie de la piel a la dermis. Las glándulas écrinas están presentes sobre la mayor parte de la superficie del cuerpo, y son especialmente numerosas en las palmas de las manos y plantas de los pies. La producción de sudor écrino es controlado por el centro regulador del calor del hipotálamo. El estrés emocional y las drogas colinérgicas pueden producir sudor écrino. El volumen del sudor écrino es mucho mayor que el sudor apócrino. 9

Absorción percutánea

La absorción percutánea es definida como el proceso por el cual una entidad química, aplicada a la superficie de la piel, se difunde a través de la membrana y eventualmente alcanza el torrente sanguíneo.

Las moléculas pueden atravesar una membrana por difusión pasiva o por transporte activo, pero en el caso de la piel, esto ocurre principalmente por difusión pasiva.

En el caso de formas farmacéuticas tópicas, el fármaco debe ser liberado de su vehículo para poder ejercer su efecto, esta liberación ocurre en la interfase entre la superficie de la piel y la capa aplicada de producto, así la relación fisicoquímica entre el fármaco y el vehículo determina la velocidad y la cantidad de fármaco liberado. 13

Factores que afectan la absorción percutánea

Factores Biológicos

Edad: Después de los 65 años de edad la piel pierde la capacidad de retención de agua, disminuyendo su permeabilidad, así la piel de los niños es más permeable que la de los adultos.

Condición de la piel: La piel intacta es una barrera de difusión cuya eficacia disminuye por alteración o destrucción de las células córneas, aumentando la permeabilidad en algunos estados patológicos.

Sitio anatómico: El coeficiente de permeabilidad (K) es inversamente proporcional a la longitud de la difusión (h), así la permeabilidad será menor en los sitios anatómicos donde el estrato córneo es de mayor espesor tal como en las palmas de las manos y las plantas de los pies.

Metabolismo de la piel: La piel posee la capacidad de metabolizar a las sustancias que la atraviesan, convierte a los compuestos lipofílicos en compuestos más polares, para

que sean más solubles en agua y promover su rápida eliminación de la piel, de esta manera la epidermis puede servir como barrera metabólica especialmente para compuestos lipofílicos, los cuales pasan rápidamente a través del estrato córneo.

Circulación sanguínea: Las modificaciones del flujo sanguíneo cutáneo pueden variar la velocidad de penetración de una molécula. La vasoconstricción disminuye la capacidad de absorción de la sangre, favoreciendo la formación de un depósito en los estratos cutáneos y altera la absorción de las sustancias.

Hidratación: La hidratación del estrato córneo promueve la absorción percutánea ya que este se hincha, perdiendo su normal rigidez y su arreglo densamente empaquetado, haciendo la difusión más fácil.

Temperatura: La temperatura cutánea, varía poco y tiene muy poco efecto sobre la permeabilidad comparado con los efectos de hidratación. 13

Factores fisicoquímicos

Constante de difusión: La constante de difusión de una molécula a través de una membrana corresponde a la resistencia que opone el entorno a su desplazamiento. Es una magnitud física característica de la sustancia y de la membrana. Es función de la masa molecular del compuesto y de sus interacciones químicas con los constituyentes de la membrana. De esta manera las moléculas de masa molecular baja difunden más rápidamente que las de masa molecular elevada, a menos que no se unan con los constituyentes de la membrana.

Concentración del principio activo: La ley de Fick es aplicable casi siempre para explicar las condiciones de la absorción percutánea, así las cantidades absorbidas por unidad de superficie y tiempo son proporcionales a la concentración del fármaco en el vehículo, sin embargo cuando se aplican concentraciones elevadas del principio activo a la superficie de la piel, la ley de Fick no se cumple como consecuencia de una modificación de la estructura de la membrana que provoca la elevada concentración del principio activo.

Coefficiente de reparto: Se ha demostrado que el grado de absorción es mayor cuanto más elevado sea el coeficiente de reparto de la sustancia absorbida entre la capa córnea y el vehículo. Un coeficiente de reparto elevado demuestra la poca afinidad del fármaco por su vehículo; un coeficiente de reparto cercano a la unidad indica que la molécula se reparte de manera muy parecida entre la capa córnea y el vehículo y un coeficiente de reparto muy pequeño del principio activo presenta una gran afinidad por su vehículo y no puede difundir en la capa córnea. 1

Rutas de absorción

Hay dos principales rutas de absorción:

- a) Ruta transepidermal: involucra la difusión directa a través del estrato córneo.
- b) Ruta transfolicular: involucra la difusión a través del poro folicular. 2

Mecanismo de absorción

La absorción percutánea involucra la siguiente secuencia de eventos:15

1. Difusión del fármaco del vehículo a la superficie de la piel
2. Partición del fármaco entre el vehículo y el estrato córneo
3. Difusión a través del estrato córneo
4. Partición entre el estrato córneo y la epidermis viable
5. Difusión a través de la epidermis y dermis
6. Difusión a través de las paredes de los capilares sanguíneos y distribución sistémica.

El estrato córneo provee la mayor resistencia y es la barrera limitante de velocidad para la absorción percutánea, el estrato córneo puede ser visto como una membrana artificial y semipermeable. Una vez que se ha atravesado el estrato córneo hay mucha menor resistencia al transporte a través del resto de la epidermis y dentro de la dermis.

Asumiendo que el estrato córneo, la epidermis viable y la dermis actúan como membranas en serie, la resistencia total de la piel es la suma de las resistencias individuales. 2, 13

2.2 EL ACNE Y SU TRATAMIENTO

Definición

El acné es un desorden de los folículos pilosebáceos, principalmente de la cara, pecho y espalda, que se manifiesta con comedones, pápulas, pústulas, quistes y cicatrices.¹⁸

Incidencia e importancia

El acné es la enfermedad de la piel más común en la adolescencia, afecta a casi el 90% de los adolescentes. La incidencia del acné, es la misma, en ambos sexos, en la mayoría desaparece alrededor de los 25 años. En las mujeres puede persistir en la tercera y cuarta década, sin embargo, en los hombres, tiende a desarrollarse una forma más severa de la enfermedad.

El acné, puede tener un significativo impacto psicosocial negativo sobre un adolescente durante un periodo de cambios fisiológicos y ajustes sociales. El acné puede precipitar problemas de baja autoestima, fobias sociales y depresión y pueden aún producir desordenes obsesivo compulsivos o psicosis. Sin embargo, el tratamiento médico puede controlar los síntomas del acné y así aliviar esta condición psicosocial, pero la gran mayoría de la gente no consulta a un médico.^{18,9}

Clasificación

Varios sistemas han sido usados para clasificar la severidad del acné pero ninguno es universalmente aceptado.

La clasificación más aceptada de acuerdo al tipo de lesiones distingue dos lesiones básicas: inflamatorias y no inflamatorias.

Lesiones no inflamatorias

Consisten de comedones abiertos (cabeza negra) y comedones cerrados (cabeza blanca), estos comedones se desarrollan debido a un impacto de la queratina y el sebo

dentro de un folículo dilatado y son considerados la principal lesión del acné.

El acné leve consiste solo de lesiones no inflamatorias, las cuales generalmente progresan. 9,10

Lesiones inflamatorias

Estas lesiones derivan de los comedones cerrados. El acné inflamatorio esta definido como la presencia de una o más de las siguientes lesiones: pápulas, pústulas, nódulos y quistes.

Pápulas y pústulas representan lesiones inflamatorias superficiales y una preponderancia de estas lesiones constituye o se considera acné moderado.

Lesiones con intensa inflamación incluyendo nódulos y quistes están presentes en los casos más severos de acné. Los pacientes con acné noduloquístico a menudo se verán afectados también en el pecho y espalda.

La cicatrización puede ocurrir particularmente en el acné con lesiones inflamatorias intensas, esto es el rasgo clínico más devastador el cual indica una terapia agresiva y temprana. 9,10

Patogénesis

Incremento de la producción de sebo

El acné tiene su origen en las unidades pilosebáceas en la dermis. Las glándulas sebáceas producen sebo, el cual está compuesto de diferentes lípidos, incluyendo triglicéridos y escualeno, cuya función es retardar la pérdida de agua manteniendo la piel hidratada.

El desarrollo del acné está relacionado con la maduración de las glándulas sebáceas por control hormonal en la pubertad, ya que en esta etapa la producción de hormonas androgénicas se incrementa en ambos sexos.

La testosterona circulante es convertida a dihidrotestosterona por la 5α reductasa, la dihidrotestosterona es considerada un potente estimulador de la producción de sebo. La piel propensa al acné muestra una alta actividad anormal de la 5α reductasa *in vitro*. Las glándulas sebáceas, bajo la influencia de los niveles de andrógeno incrementado, incrementan en tamaño y en actividad, produciendo grandes cantidades de sebo.

Agglutinación anormal de las células epiteliales dentro de la unidad pilosebácea.

El exceso de sebo juega un papel importante a través de una variedad de mecanismos en el desarrollo del acné. Además normalmente, las células córneas queratinizadas se desprenden del epitelio que reviste el ducto pilosebáceo y son llevados a la superficie de la piel junto con el flujo de sebo.

Sin embargo el cambio patológico más temprano en el acné es una alteración en el patrón de queratinización dentro del folículo ya que la queratinización de las paredes del folículo incrementa volviéndose el material queratinoso más denso, todo eso causa un bloqueo mecánico, tapando el folículo e impidiendo el flujo de sebo, resultando en la dilatación del folículo y el entrapamiento de sebo y desechos celulares.

Si la apertura folicular se dilata permitiendo salir el material, resulta un comedón abierto, la punta de este comedón puede oscurecer, y el color negro es atribuido al material queratinoso presente. Un comedón abierto es en realidad una lesión madura incapaz de convertirse en inflamatoria. Pero si la apertura folicular no se dilata lo suficiente la lesión resultante es un comedón cerrado y este es el principal sitio para el desarrollo de la lesión inflamatoria, ya que alrededor del comedón habrá inflamación y podrá formar una pápula, las pápulas son lesiones inflamatorias que aparecen como áreas elevadas y enrojecidas sobre la piel. Estas lesiones pueden aumentar y formar pústulas, las cuales también son áreas elevadas y enrojecidas pero llenas con material purulento y pueden reventar espontáneamente.

Presencia de Propionibacterium acnes

Así una vez que el folículo ha sido ocluido, la lesión inflamatoria es iniciada a través de una interacción entre la bacteria *P. acnes* principalmente, y el contenido retenido.

P. acnes es una bacteria anaeróbica que forma parte de la flora habitual de una persona, pero se encuentra en altos niveles en adolescente con acné en comparación con aquellos que no lo padecen.

P. acnes secreta factores quimiotácticos para leucocitos polimorfonucleares que pueden entonces invadir la pared folicular ocasionando que reviente y que eventualmente haya un colapso. Esto resulta en un derramamiento de su contenido alrededor de la dermis con un subsecuente incremento de la respuesta inflamatoria.

Además *P. acnes* produce lipasas que hidrolizan los triglicéridos del sebo en glicerol para el crecimiento, y los ácidos grasos libres pueden además contribuir a la repuesta inflamatoria. Así el desarrollo de pústulas, pápulas, nódulos o quistes esta relacionado con la intensidad de la inflamación.

Los pacientes con acné tienen mucho más altos títulos de anticuerpo para *P. acnes* que aquellos que no. Ambas la vía clásica y la vía complemento alternativa son activadas en las lesiones de acné por *P. acnes*, la cual produce C5a (factor neutrófilo quimiotáctico).^{9,10}

Factores que afectan el acné

Existen factores de diversos tipos que pueden ocasionar acné o exacerbar el ya existente tal como los que se mencionan a continuación:

Fármacos y hormonas

Muchos medicamentos tópicos y sistémicos pueden ser comedogénicos e inducir el acné, en realidad lo que hacen los fármacos es que pueden exacerbar el acné ya existente. Los fármacos sistémicos que se sabe pueden precipitar las erupciones acnéicas incluyen: yoduros, bromuros, etionamida, azatioprina, isoniazida, litio, fenitoina, preparaciones tiroideas, trimetadiona, quinidina, quinina, rifampicina, entre otros.

Por su parte los anticonceptivos orales que contienen progestinas androgénicas con alta actividad androgénica han sido implicadas en la producción de acné, así como

ciertas progestinas cíclicas usadas en la menopausia en la terapia de reemplazamiento hormonal.

Ciclo menstrual

Algunas mujeres pueden notar aumento del acné durante la parte premenstrual del ciclo, esto probablemente se debe a las fluctuaciones en el nivel de progesterona.

Dieta

Existe poca evidencia que soporte una relación directa entre la dieta y el acné. Varios estudios han demostrado que el chocolate no afecta el acné como aún lo piensan algunos médicos y pacientes. Otros alimentos que han sido implicados son los dulces, los mariscos, los cacahuates y otros alimentos grasos. Sin embargo, se ha propuesto una relación indirecta entre el acné y una dieta que es alta en grasas y carbohidratos refinados y baja en fibra, sugiriendo que los hábitos alimenticios pueden ser un factor importante en el acné así como en enfermedades más serias. Por eso se recomienda tener una dieta balanceada y evitar aquellos alimentos que el paciente cree exacerban el acné.

Cosméticos

El acné por cosméticos es en bajo grado, se presenta acné leve en la cara. Las lesiones del acné por cosméticos son cerradas, comedones no inflamatorios y no se puede distinguir fácilmente de las lesiones similares del acné. Esta forma de acné es más común en mujeres que en hombres. Esto se debe a que los componentes de algunos cosméticos son comedogénicos, como las lanolíneas, bases de petróleo y en general los cosméticos oleosos pueden ser oclusivos y tapar el folículo y así exacerbar e incluso iniciar el acné.

Factores ambientales

Ambientes muy húmedos o aumento de la sudoración ocasionan que haya hidratación de la queratina, dilatación, y una disminución en el tamaño del orificio del folículo

pilosebáceo, lo cual resulta en la obstrucción del ducto y por lo tanto exacerbación del acné.

Irritación

La irritación local o fricción pueden incrementar la incidencia y severidad del acné, porque puede promover la ruptura de los folículos tapados, lo cual puede producir más reacciones inflamatorias. La irritación puede deberse a frotar la cara con las manos por mucho tiempo o incluso picar los comedones.

Otros

También es posible que el estrés severo o prolongado pueda exacerbar la enfermedad; la exposición a ciertos compuestos químicos industriales tal como derivados del petróleo por cuestiones de trabajo; y así como muchas otras condiciones médicas, factores hereditarios pueden predisponer a una persona al desarrollo del acné.^{9,18}

Tratamiento

El tratamiento del acné puede algunas veces ser difícil, ya que es una condición crónica que a veces requiere muchos meses para lograr su control, pero la mayoría de los pacientes puede ser tratados exitosamente, ya sea con medicamentos de administración tópica o sistémica o ambas.

El tratamiento del acné debe basarse en la patogénesis, se deben corregir los factores que contribuyen a su desarrollo, esto es:

1. Regular la secreción sebácea
2. Evitar la obstrucción del folículo
3. Disminuir la proliferación de *P. acnes*.¹⁰

Tratamiento tópico

Los medicamentos de aplicación tópica son los de mayor uso, pero son efectivos solo en acné leve a moderado y son importantes adyuvantes en caso de acné más severo junto con antibióticos orales.

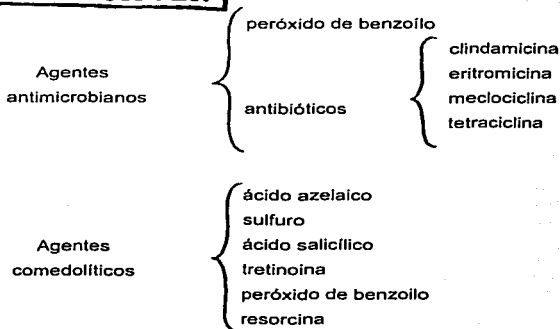


FIGURA 1. Fármacos antiacné usados en el tratamiento tópico

Tratamiento sistémico

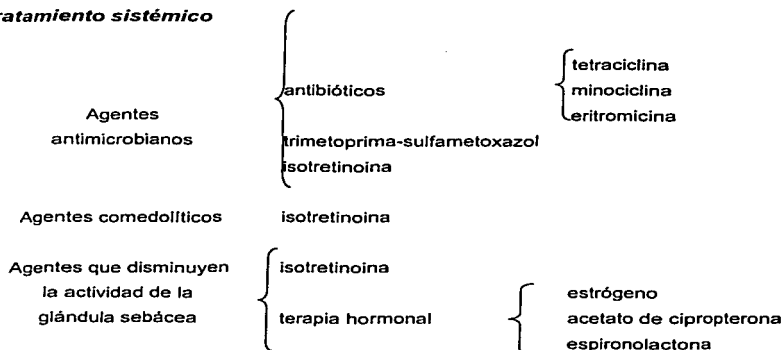


FIGURA 2. Fármacos antiacné usados en el tratamiento sistémico

2.3 PERÓXIDO DE BENZOILO

Propiedades fisicoquímicas

Nombre: peróxido de benzoilo

Sinónimo: dibenzoil peróxido

Fórmula desarrollada:

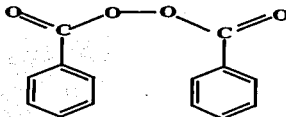


FIGURA 3. Estructura del peróxido de benzoilo

Fórmula condensada: $C_{14}H_{10}O_4$ (forma anhidra)*.4

*Contiene aproximadamente 26.05% de agua con el fin de reducir su combustión y respuesta al choque. El peróxido de benzoilo hidratado contiene no menos de 65.0% y no más de 82.0% de $C_{14}H_{10}O_4$.

El peróxido de benzoilo hidratado puede explotar a temperatura arriba de 60 °C ó incendiarse en presencia de sustancias reductoras.

Descripción: es un polvo granular blanco, con olor característico 5

Punto de fusión: 103-106 °C 4

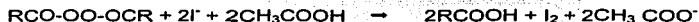
Solubilidad

Es poco soluble en agua o alcohol; soluble en acetona, cloroformo y éter. 5

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Determinación de peróxidos orgánicos

Los diacil peróxidos, tal como el peróxido de benzoilo, reaccionan con una solución de yoduro ya sea en ácido acético o en alcohol isopropílico conteniendo algo de ácido acético para liberar el yoduro, de acuerdo a la siguiente reacción:²¹



El yoduro es titulado con una solución estándar de tiosulfato de sodio:

**Estabilidad en preparaciones farmacéuticas**

En una investigación realizada se mostró que la trietanolamina, la bis(2-propanol)amina, el NaOH, la carboxipolimetilén, la hidroxipropilmetilcelulosa, el silicato de magnesio aluminio, el propilenglicol, la acetona, el edetato de sodio y el ácido cítrico, individualmente no influyen apreciablemente en la estabilidad del peróxido de benzoilo, pero los más altos porcentajes de degradación, hasta 100% después de 60 días a 40 °C, se observaron en aquellas formulaciones que contenían agentes quelantes (EDTA o ácido cítrico).

Debido a que la degradación también ocurre en las formulaciones que contienen acetona, en lugar de etanol, probablemente ocurran debido a otro alcohol o propagación de radicales libres, ya que la acetona por si sola no puede reaccionar rápidamente con el peróxido de benzoilo, además en ausencia de agentes quelantes las formulaciones con acetona fueron totalmente estables.

Por otra parte las preparaciones que contenían NaOH como agente neutralizante fueron un poco más estables que aquellas que contenían trietanolamina y las últimas más estables que las que contenían bis(2-propanol)amina. Esto indica que el NaOH

impide la formación de radicales del solvente (por ejemplo: $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O} + \text{H}$) disminuyendo la descomposición del peróxido de benzoilo.

En general los resultados de esta investigación demostraron que la estabilidad del peróxido de benzoilo en preparaciones farmacéuticas es fuertemente influenciado por el conjunto de compuestos químicos de las formulaciones y en segundo lugar por la temperatura de almacenamiento debido al incremento de reactividad.³

Farmacología

Indicación terapéutica

El gel y la loción de peróxido de benzoilo están indicados para el tratamiento tópico de acné leve a moderado y como un adyuvante en regimenes terapéuticos que incluyen antibióticos, productos con ácido retinoico y preparaciones que contienen ácido salicílico.

El gel y la loción de peróxido de benzoilo son efectivos en el tratamiento de las siguientes lesiones del acné, pápulas, pústulas, comedones abiertos y comedones cerrados. Después de dos a tres semanas hay respuesta terapéutica, esto depende del grado y tipo de acné así como la frecuencia de uso.^{15,17}

Mecanismo de acción

El peróxido de benzoilo proporciona acción bactericida, queratolítica y sebastática. La efectividad del peróxido de benzoilo en el tratamiento del acné es principalmente debido a su actividad antibacteriana de amplio espectro, pero especialmente contra *Propionibacterium acnes*, el organismo predominante en los folículos sebáceos y comedones.

Su poder antibacteriano se basa en sus propiedades oxidantes, ya que el peróxido de benzoilo al penetrar a la piel es metabolizado por el aminoácido cisteína a ácido benzoico y radicales libres de oxígeno, estos últimos reaccionan con las proteínas en la pared celular de la bacteria y la rompen, destruyendo al microorganismo.

De forma simultánea el peróxido de benzoilo inhibe o retarda la producción de ácidos grasos libres irritantes en el sebo y su acción queratolítica se da al promover la

descamación controlada de la epidermis, remueve el exceso de queratina que obstruye los folículos pilosebáceos, facilitando el libre flujo del sebo y de esta forma ayuda a la caída de la punta de los comedones, siendo esta una acción comedolítica.

La fase final del peróxido de benzoilo después de ser metabolizado a ácido benzoico, es eliminado a través de la orina como benzoato.¹⁷

Contraindicaciones

Ambos productos no deben de ser usados por pacientes sensibles al peróxido de benzoilo o pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula.¹⁷

Reacciones secundarias y adversas

Las reacciones adversas que pueden ser encontradas por el uso de peróxido de benzoilo incluyen excesiva sequedad de la piel manifestándose como descamación excesiva, eritema e incluso edema. También puede presentarse dermatitis por contacto. Y puede haber sensación urente transitoria, que desaparece con el uso continuo. ^{15,17}

Interacciones medicamentosas

El empleo concomitante de otros productos antiacné, deberá hacerse con precaución, ya que pudiera provocarse un efecto irritante acumulativo.¹⁷

Alteraciones de pruebas de laboratorio

No hay reportes de que el peróxido de benzoilo altere pruebas de laboratorio.¹⁷

Precauciones

Se debe de evitar el contacto con los ojos y membranas mucosas, solo uso externo. Estos productos pueden blanquear la ropa y el cabello. ^{15,17}

Relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad

De acuerdo con la información disponible, el peróxido de benzoilo no es considerado un carcinógeno. Asimismo, el peróxido de benzoilo no es mutagénico, según resultados

obtenidos de la prueba de Ames. No existen datos que indiquen que pudiera afectar la capacidad de reproducción.¹⁷

Sobredosificación

Si se presenta eritema, edema o descamación excesiva, el uso del medicamento debe de ser descontinuado temporalmente. Si las reacciones se deben a uso excesivo, cuando desaparezcan los síntomas puede reiniciarse el tratamiento en dosis menores. Se recomienda el uso de emolientes y compresas frías así como preparaciones tópicas de corticosteroides.^{15,17}

Dosis

Lavar la piel con jabón suave y enjuagar con abundante agua. Aplicar en las áreas afectadas extendiendo uniformemente, dejar sobre la piel 2 horas y lavar nuevamente. Debe ser aplicado una o dos veces al día.¹⁷

2.4 FORMAS FARMACÉUTICAS DE APLICACIÓN TÓPICA

2.4.1 GELES

Definición

Un gel es una forma farmacéutica semisólida compuesta por una suspensión de pequeñas partículas inorgánicas o grandes moléculas orgánicas interpenetradas en un líquido.¹²

Aplicación

- Los geles se usan como sistemas de liberación en administración oral, como gel propiamente dicho o en forma de cápsulas de gelatina.
- Como vehículo para fármacos de aplicación tópica y en formas farmacéuticas de liberación prolongada como parches.
- Cosméticamente los geles han sido empleados en una gran variedad de productos para el cuidado de la piel y el cabello.¹²

Clasificación

De acuerdo a la naturaleza del agente gelificante:¹²

- Geles orgánicos
- Geles inorgánicos

De acuerdo a la naturaleza del solvente:

- Geles acuosos: basados en agua
- Hidrogeles: geles acuosos que contienen un polímero insoluble
- Organogeles: contienen un solvente no acuoso
- Xerogeles: baja proporción del solvente, se producen por evaporación.

Características

Algunas características importantes de los geles son la imbibición, sinéresis y salazón.

Imbibición: Imbibición es la capacidad de absorber líquido, los geles pueden hincharse, al absorber un líquido con el consecuente aumento de volumen. El solvente penetra a la matriz del gel reemplazando las interacciones gel-gel por interacciones gel-solvente.

Sinéresis: Algunos geles pueden sufrir contracción, el líquido intersticial sale de la matriz y se deposita en la superficie del gel.

Salazón : Cuando se adicionan sales o electrolitos a geles acuosos, pueden atrapar parte de el agua de hidratación del agente gelificante, permitiendo la formación de más enlaces intermoleculares, llevando a la gelificación y precipitación, este fenómeno también es conocido como *salting out*. Esto efecto también se logra con la adición de alcoholes. ¹²

Estructura

La estructura del gel depende de el tipo de agente gelificante. Las partículas inorgánicas son capaces de gelificar un vehiculo por la formación de estructuras tridimensionales, conocido como "casa de cartas" dentro de las cuales que atrapado el

líquido, ya que estas partículas tienen una estructura laminar. Este tipo de estructura es formado por agentes gelificantes inorgánicos tal como bentonita y silicato de magnesio-aluminio.

Las largas cadenas de agentes gelificantes orgánicos en geles acuosos se expanden en el solvente resultando en la formación de enlaces de hidrógeno entre el agua y los grupos hidroxilo del agente gelificante. En otros solventes la cadena polimérica se puede enrollar estrechamente y enredarse con otras cadenas, lo cual proporciona la viscosidad al medio.

Los polímeros utilizados en hidrogeles tienden a ser envueltos por el solvente si el grado de hidratación es bajo, entonces las fuerzas intermoleculares tal como enlaces de hidrógeno y fuerzas de Van der Waals forman enlaces débiles secundarios entre las cadenas del polímero, dando como resultado una red continua, que aumenta la viscosidad del líquido.¹²

Reología

Bajo una tensión aplicada, la cual es la fuerza por unidad de área, los líquidos fluyen y los sólidos se deforman.

Los geles son semisólidos que tienen tanto características de sólidos como de líquidos bajo tensión, por lo tanto son sustancias viscoelásticas.¹⁹

Los materiales viscoelásticos muestran un flujo viscoso combinado con deformación elástica cuando se les somete a tensión.

Los geles semisólidos no exhiben flujo a bajo corte, más bien, se deforman elásticamente de manera similar a los sólidos. Cuando una tensión de corte crítica, el valor mínimo, es excedido, el material comenzará a fluir. Tal comportamiento es llamado plástico.¹²

Elaboración de geles

La elaboración de geles no implica dificultad alguna, sin embargo según el dispositivo empleado puede incorporarse aire con facilidad perdiendo en gran medida la transparencia .

En la industria se trabaja en recipientes al vacío o mediante desaireación posterior.

Un punto importante es la incorporación del principio activo, por lo general, se efectúa por disolución en el medio líquido, antes de la incorporación del agente gelificante, pero cuando las características del principio activo no permitan incorporarlo inicialmente, se añade sobre el gel previamente disuelto en alcohol o en algún aceite, en este último caso los geles acuosos admiten un aceite en concentraciones moderadas, dispersándose en el gel formando emulsiones sin requerir un agente emulsificante, porque el agente gelificante actúa como coloide protector.¹²

Agentes gelificantes

Los agentes gelificantes para uso farmacéutico o cosmético deben ser inertes, seguros y no reactivos con los otros componentes de la formulación.

Polímeros naturales

- γ alginatos
- γ carrageenan
- γ tragacanto
- γ pectina
- γ goma xantana
- γ goma gellan
- γ goma guar
- γ gelatina

Polímeros acrílicos

- γ carbómero
- γ resinas acrílicas

Derivados de celulosa

- γ carboximetilcelulosa

-
- γ metilcelulosa
 - γ hidroxipropilcelulosa

Sólidos dispersos coloidalmente

- γ sílica microcristalina
- γ arcillas
- γ celulosa microcristalina. 12,19

Estabilidad

Los factores desencadenantes de la inestabilidad de un gel son: temperatura, cambios de pH, agitación violenta y electrolitos.

Un gel que es inestable o no adecuado para su venta bajo circunstancias normales podría exhibir algún cambio irreversible de suficiente magnitud para causar que sea inaceptable en su uso final.

Ejemplos de geles inestables incluyen aquellos que se adhieren durante el almacenamiento y no pueden ser extraídos del tubo, los geles que sufren separación de fases, ya sea del líquido (sinéresis) o del sólido (como sedimentación de partículas) y geles que sufren una pérdida progresiva de viscosidad o consistencia, cambiando de semisólidos a líquidos viscosos.¹²

2.4.2 EMULSIONES

Definición

Las emulsiones son preparaciones farmacéuticas que consisten de al menos dos líquidos inmiscibles. Debido a la falta de solubilidad mutua, uno de los líquidos es dispersado como pequeñas gotitas en el otro líquido para formar una emulsión.

El líquido el cual está dispersado como gotitas es llamado la fase dispersa, discontinua o interna, y el líquido en el cual la dispersión está suspendida es el medio de dispersión o la fase continua o externa.

Las partículas dispersas o glóbulos pueden tener un tamaño desde menor a 1 μm hasta 100 μm .⁷

Aplicación

Hay varias razones para la formulación de un producto como una emulsión:

- Disfrazar el sabor o el olor de aceites o fármacos liposolubles. Estas emulsiones son normalmente O/W, cuya fase acuosa contiene edulcorantes y saborizantes para enmascarar el sabor.
- Libera nutrientes y vitaminas por inyección intravenosa.
- Sirve como vehículo para la administración tópica de muchos fármacos.¹¹

Clasificación

Basado en la naturaleza de las fases, las emulsiones son de dos tipos: aceite en agua (O/W) y agua en aceite (W/O).

Cuando dos fases inmiscibles son agitadas juntas, cualquier tipo de emulsión puede resultar. Este resultado no es al azar, depende principalmente de dos factores, el más importante es el tipo de emulsificante usado y el segundo es la proporción de cada una de las fases.

La mayoría de las emulsiones son ya sea líquidos o semisólidos a temperatura ambiente. En general, debido a su alta viscosidad, las emulsiones semisólidas son relativamente más estables físicamente. Otros términos comúnmente usados para describir emulsiones son loción o crema. El término loción se refiere a sistemas dispersos que fluyen libremente bajo la fuerza de gravedad.⁷

Determinación del tipo de emulsión

Varias pruebas pueden ser usadas para determinar si una emulsión es O/W o W/O, pero generalmente una única prueba no es concluyente.

Prueba de miscibilidad o dilución: Este método se basa en el hecho de que una emulsión puede ser diluida libremente con un líquido de la misma clase como de la fase externa.

Prueba de tinción: Esta prueba se basa en el hecho de que si un colorante es

adicionado a una emulsión y el colorante es soluble solo en la fase interna, la emulsión contendrá gotitas coloreadas dispersas en la fase externa incolora. Esto puede ser confirmado observando una gota de emulsión al microscopio. Un colorante usado es el rojo escarlata el cual es liposoluble.

Prueba de conductividad eléctrica: Esta prueba se basa en el hecho de que únicamente la fase acuosa puede conducir la corriente eléctrica, así cuando se trata de una emulsión W/O, el flujo de la corriente será insignificante.⁷

Formación de una emulsión

Cuando dos líquidos inmiscibles son colocados juntos, forman dos capas separadas. Cuando este sistema de dos capas se agita vigorosamente, una de las capas se dispersa en el otro líquido formando una emulsión inestable. Si se deja de agitar la fase dispersa se junta y coalesce en gotas más grandes hasta que las capas se separan otra vez.⁸

Cuando un emulsificante está presente en el sistema, este reduce la tensión interfacial entre los dos líquidos y forma una barrera física entre las gotitas, así disminuye la energía total del sistema, reduciendo la tendencia de las gotitas de juntarse y coalescer. De esta manera, los glóbulos de la fase interna pueden permanecer intactos por largos periodos de tiempo, formando una emulsión "estable", pero aún con un emulsificante, una emulsión es un sistema termodinámicamente inestable.⁷

Métodos de preparación de emulsiones

En la preparación de emulsiones, el método de adición de la fase oleosa y de la fase acuosa, la velocidad de adición, la temperatura de cada una de las fases, y la velocidad de enfriamiento después de mezclar las fases tienen considerable efecto en el tamaño de las gotas, la viscosidad y la estabilidad final de la emulsión.

En la preparación de emulsiones O/W, la fase oleosa es usualmente adicionada a la fase acuosa. Sin embargo algunos prefieren la técnica de inversión, esto es, la adición

de la fase acuosa a la fase oleosa. Por este proceso de inversión, una emulsión W/O se forma inicialmente.

Lo más común es preparar una fase oleosa que contienen todos los ingredientes liposolubles y calentar 5 a 10 grados cerca del punto fusión del componente con el punto de fusión más alto. La fase acuosa normalmente es calentada a la misma temperatura, y entonces las dos fases son mezcladas. Se debe tener cuidado de no calentar las fases excesivamente porque la degradación de los componentes más sensibles puede resultar, tal como la hidrólisis de emulsificantes.

Después de que la emulsión ha sido formada a una elevada temperatura, la velocidad de enfriamiento es extremadamente importante en la determinación de la textura final y la consistencia de la emulsión. Esto es debido al tipo de cristalización de algunos de los componentes de alto peso molecular.

El equipo de emulsificación utilizado puede ser simple o complejo, sirve para romper o dispersar la fase interna en la fase externa de tal manera que el tamaño de partícula resultante sea lo suficientemente pequeño para prevenir la coalescencia y resultar en el rompimiento de la emulsión. Así la selección del equipo de dispersión adecuado es crítico. Varios tipos de equipo están disponibles, el equipo puede ser dividido en cuatro amplias categorías: agitadores mecánicos, homogenizadores, ultrasonificadores y molinos coloidales.¹¹

Componentes de una emulsión_s

- ☞ Agentes viscosantes
- ☞ Conservadores
- ☞ Buffer
- ☞ Saborizantes
- ☞ Color
- ☞ Agentes secuestrantes
- ☞ Humectantes
- ☞ Antioxidantes
- ☞ Emulsificantes

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Fase oleosa

La fase oleosa de una emulsión puede estar compuesta de una variedad de aceites vegetales o aceite mineral dependiendo del uso; su consistencia puede ser modificada por la adición de ciertos excipientes.

Fase acuosa

La fase acuosa esta compuesta de componentes solubles en agua incluyendo conservadores, sabor, color, buffer y agentes viscosantes.7

Emulsificantes

Los emulsificantes son sustancias que tienen la habilidad de concentrarse en la superficie de un líquido o en la interface de dos líquidos, disminuyendo la tensión Interfacial, estos también se denominan surfactantes. Hay tres tipos de emulsificantes:

◆ Producto naturales

- polisacáridos
- esteroleos
- fosfolipidos

◆ Tensoactivos

Los tensoactivos son moléculas que consisten de dos partes distintas, un tallo hidrofóbico y una cabeza hidrofílica. Generalmente son clasificados en base a las propiedades del grupo hidrofílico, ya que las cadenas hidrofóbicas no varían mucho en sus propiedades. Así tenemos la siguiente clasificación:

- aniónicos: sales de sodio, potasio o amonio de largas cadenas de ácidos grasos, tal como el ácido oleico o el ácido esteárico. Otros se caracterizan por la presencia de un sulfato o sulfonato en el parte polar, como el lauril sulfato de sodio.
-

- catiónicos: los más comunes son las sales de amonio cuaternario.
- no iónicos: contiene una cadena de polioxietileno en la parte polar, hay varios tensoactivos de este tipo tal como monooleato de sorbitán, polisorbatos. El gran número de emulsificantes no iónicos resulta de el gran número de denominaciones posibles de grupos alquilo con cadenas de polioxietileno de diferentes longitudes.

Para caracterizar a este gran número de compuestos, a ellos se les ha asignado un número de HLB. El balance hidrofílico-lipofílico o HLB por sus siglas en inglés, es una medida relativa del carácter hidrofílico contra el lipofílico de la molécula determinado por el tamaño relativo de la cadena de polioxietileno contra el grupo alquilo. Los números de HLB están en el intervalo de 0 para un hidrocarburo puro a 20 para una cadena de polioxietileno puro.

◆ Sólidos finamente divididos. Estos funcionan como emulsificantes debido a su pequeño tamaño de partícula, ya que las partículas finas tienden a concentrarse en la interfase líquido-líquido.⁷

Estabilidad de emulsiones

Además de la degradación química de los componentes de una emulsión, las emulsiones están sujetas a una variedad de inestabilidades físicas. La inestabilidad de una emulsión se vuelve evidente por "creaming" o sedimentación, agregación reversible (floculación) y/o agregación irreversible (coalescencia).

Floculación

Es una asociación reversible débil entre los glóbulos de la fase interna separados por una fina película de la fase continua. Cada gotita conserva su identidad separada pero cada floculo o grupo de gotitas físicamente se comporta como una sola.

Es influenciada por cargas sobre la superficie de las gotitas dispersas, en ausencia de una barrera protectora en la interfase como una cantidad insuficiente de emulsificante, las gotas coalescerán rápidamente.

Coalescencia

En este caso las gotitas de la fase dispersa se juntan para formar gotas más grandes, esto toma lugar en dos etapas distintas, comienza con la salida de la película de la fase continua de entre las gotitas así ellas se aproximan la una a la otra y finaliza con la ruptura de la película.

Cualquier evidencia de la formación de gotas más grandes por unión de gotas más pequeñas indica que la emulsión se separará completamente. La coalescencia puede evitarse por la formación de una película interfacial gruesa de macromoléculas o de partículas sólidas.

Creaming o sedimentación

Se presenta cuando partículas suspendidas o las gotitas tienden a subir o a sedimentar dependiendo de la diferencia en la gravedad específica de cada una de las fases. Las gotitas dispersas o los floculos bajo la influencia de la gravedad forman una capa de emulsión más concentrada. Generalmente una emulsión con "creaming" puede ser restaurada a su estado original con agitación. La velocidad de cremado está descrita por la ley de Stoke, de acuerdo a esta, las gotitas cremarán mucho más rápidamente que las gotas pequeñas, así la formación de agregados más grandes por floculación o coalescencia acelerarán el fenómeno. También la ley de Stoke muestra que la velocidad de cremado es inversamente proporcional a la viscosidad, así al aumentar la viscosidad disminuye la velocidad.^{11,19}

2.5 ETAPAS DEL DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO

Preformulación

Para diseñar apropiadamente un producto farmacéutico se requiere considerar cierta información básica al inicio del proyecto, y es durante la etapa de preformulación que se recopila la información útil, ya sea de fuentes bibliográficas o de pruebas

experimentales. Involucra la investigación de las propiedades físicas y químicas del principio activo por sí sólo y en combinación con excipientes. Generalmente los aspectos que se investigan son propiedades organolépticas, solubilidad, polimorfismo, coeficiente de partición así como pruebas de estabilidad.

Las pruebas de estabilidad en la etapa de preformulación tienen como objetivo identificar aquellos factores que pueden alterar la identidad del principio activo y así mantener o mejorar la integridad del fármaco en la formulación.¹¹

Estos factores son:

- > Temperatura
- > Luz
- > Oxidación
- > Humedad

Por otro lado este estudio de estabilidad puede ser conducido investigando la estabilidad del fármaco bajo tres categorías:²³

1. estabilidad del fármaco en estado sólido
2. estabilidad del fármaco en solución
3. compatibilidad del fármaco con excipientes

La compatibilidad del fármaco con excipientes, es de especial importancia, pues de ello depende de una buena elección de los excipientes empleados. El primer paso es una búsqueda bibliográfica para considerar las incompatibilidades ya reportadas, con base en los resultados de esta búsqueda y los primeros estudios de preformulación sobre el principio activo se decide que excipientes incluir en el estudio. Generalmente se someten a evaluación mezclas binarias de proporción 1:1, aunque estas proporciones pueden variar en función de la proporción real entre fármaco y excipiente en la forma farmacéutica.²⁰

Métodos de evaluación

☒ Cambios físicos

El primer paso es realizar una evaluación de posibles cambios en la apariencia; la incompatibilidad entre los componentes es evidente cuando se detectan cambios físicos

como en el color y olor. Cuando no hay cambios evidentes en la muestra es indispensable evaluar cambios químicos y poder asegurar que no hay productos de degradación.

☒ Cambios químicos

✓ Análisis térmico. Generalmente se emplea la calorimetría diferencial de barrido para predecir interacciones entre los componentes de una formulación; su principal ventaja es la rapidez del análisis.

✓ Análisis cromatográfico. Se emplea comúnmente la cromatografía en capa fina y algunas veces la cromatografía de líquidos de alta eficiencia (HPLC). Son técnicas rápidas que permiten la confirmación de interacciones al mostrar evidencia de productos de degradación. Como estas técnicas permiten separar los componentes en una mezcla, los productos de degradación encontrados pueden ser también identificados.²⁰

Formulación

Con la información generada a partir de los estudios de preformulación se inician las actividades para desarrollar la forma farmacéutica especificada. Los estudios de formulación se enfocan en los siguientes puntos:²⁰

- ☒ Selección de excipientes, la proporción y características de éstos.
- ☒ Establecimiento de especificaciones de materias primas, especificaciones preliminares de producto a granel y producto terminado.

- 15 Diseño de proceso de fabricación y establecimiento de controles en proceso.
- 15 Definición de las variables críticas sobre las cuales pueden realizarse la optimización.
- 15 Selección del material de empaque basado tanto en las necesidades de protección del producto a factores ambientales a los que puede estar expuesto como en aspectos de compatibilidad, estéticos y de mercadeo.¹⁶

Optimización

El objetivo de esta etapa es mejorar las características del producto, utilizando técnicas de diseño experimental y optimización. Es muy importante la identificación de aquellas variables que son susceptibles de optimizarse, tal como concentración de excipientes, costos, tiempos en las operaciones del proceso de fabricación, rendimientos. Además se debe fijar el intervalo de valores que dicha variable puede tomar.

Es posible que la optimización se realice en la fase de laboratorio o bien en la fase piloto. La ventaja de realizarla a escala laboratorio es que el costo es mucho menor a comparación de una optimización a una mayor escala; sin embargo existe el riesgo de que el sistema no represente las características que el producto tendría a nivel industrial, por lo que esta fase requeriría de especial cuidado.¹⁶

Estabilidad

Durante la preformulación y formulación los estudios de estabilidad son de carácter preliminar y generalmente son estudios bajo condiciones aceleradas, que por un lado permiten contar con un resultado más rápido y disminuyen el riesgo de que el producto terminado muestre algún efecto de inestabilidad bajo las condiciones a largo plazo.

Esta etapa tiene el propósito de determinar la estabilidad de un producto con fines de registro ante la entidad regulatoria. Se trata de la evaluación de la fórmula final para contar con evidencia de cómo las características físicas, químicas, fisicoquímicas y microbiológicas del medicamento varían con el tiempo bajo la influencia de factores como temperatura, humedad y luz.

Los estudios se llevan a cabo de acuerdo a un protocolo preestablecido que cumpla con la legislación aplicable; estos estudios permiten establecer las condiciones de almacenamiento en que el medicamento conserva sus propiedades originales así como el periodo de caducidad.

Para el registro de un producto terminado se realizan pruebas de estabilidad acelerada con el fin de determinar en menor tiempo, la fecha tentativa de caducidad del producto. Se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o industriales, con la formulación y el material de envase sometidos a registro, de acuerdo a la TABLA I.¹⁴

Escalamiento

Es el cambio en el tamaño de lote; generalmente hay primero un incremento del lote a nivel laboratorio a lote piloto, el cual se recomienda que sea al menos el 10% del lote comercial. El fin es industrializar el proceso desarrollado en el laboratorio y cuando se requiera, adaptar equipos condiciones, controles, etc., que sean necesarios para fabricar el producto desarrollado a la escala comercial proyectada.¹⁶

Tiempo	Condiciones de almacenamiento	Análisis
90 días	40°C ± 2°C con 75% H.R. ± 5% para formas farmacéuticas sólidas	30, 60 y 90 días
	30°C ± 2°C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas	Inicial y 90 días

TABLA I. Tiempo de análisis y condiciones de almacenamiento para las pruebas de estabilidad acelerada.

Transferencia de tecnología

Es un proceso de comunicación en el que existe un emisor (el departamento de desarrollo) y un receptor (los departamentos de producción y control de calidad), cuyo éxito depende de lo bien estructurado que este el mensaje y de la efectiva transmisión que se realice. Como en todo proceso de comunicación la información que se transmita debe ser clara y suficiente para alcanzar el objetivo establecido.

El éxito en la transferencia depende de la efectividad con que se planeen y detallen las acciones a tomar, las áreas involucradas, las necesidades de capacitación o preparación del personal involucrado y sus responsabilidades; se prepare y distribuya la documentación completa que comprenda especificaciones de materias primas y requerimientos de equipos, procesos detallados de fabricación y acondicionamiento del producto, parámetros para la validación del proceso, procedimientos de muestreo y análisis para el control de calidad; determinación de límites apropiados, entre otros aspectos.¹⁶

Validación del proceso

En esta etapa se genera la evidencia documentada de que el proceso se comporta de manera consistente y da como resultado un producto con las especificaciones de calidad preestablecidas.²⁰

CAPÍTULO 3

Material y Método

3.0 MATERIAL Y MÉTODO

3.1 *Material*

3.1.1 *Material de laboratorio*

- Pipetas volumétricas 1, 5, 10 mL, Pyrex.
- Pipetas graduadas 1, 5 y 10 mL, Pyrex.
- Probetas de vidrio, Pyrex.
- Buretas de 50 mL, Pyrex.
- Piseta de 500 mL.
- Soporte universal.
- Pinzas de 3 dedos con nuez.
- Matraces volumétricos de 25, 50, 100 y 250 mL, Pyrex.
- Embudo de tallo corto de plástico.
- Vasos de precipitados de 50, 100, 250, 500 y 1000 mL, Pyrex.
- Frascos viales de 10 mL.
- Espátula de cromo-niquel.
- Cámara para Cromatografía en Capa Fina.
- Papel filtro.
- Papel glacil.
- Mallas de acero inoxidable de Número 200, 140, 100, 80, 60, 40, 30.
- Cromatoplasmas de 25 TLC aluminium sheets 20x20 cm Silica gel 60 F₂₅₄, Merck.

3.1.2 *Equipos e instrumentos*

- ✓ Balanza semianalítica digital de 0.01-310.0 g, Sartorius.

- ✓ Estufa de estabilidad a 30°C, J. M. Ortiz.
- ✓ Cámara de estabilidad a 40 °C / 75% H.R., Hutpack.
- ✓ Refrigerador Kelvinator
- ✓ Motor universal digital Erweka, Mod. AR-402.
- ✓ Parrilla de agitación Thermolyne.
- ✓ Agitador portátil, Lightning.
- ✓ Tamizador vibratorio Ro-Tap, Mod BGA1.
- ✓ Potenciómetro Corning 430.
- ✓ Viscosímetro Brookfield.

3.2 METODOLOGÍA

3.2.1 Análisis de materia prima

- *Descripción*

☞ Colocar en un vidrio de reloj aproximadamente 10 g de peróxido de benzoilo y determinar las características organolépticas, tal como color, forma de la partícula y olor.

- *Solubilidad*

☞ En 5 tubos de ensayo colocar 250 mg de peróxido de benzoilo a cada uno y adicionar un disolvente diferente a cada tubo de los señalados a continuación:

- ❖ agua
- ❖ metanol
- ❖ acetona
- ❖ cloroformo
- ❖ éter

- *Ensayos de identidad*

MGA 0241 Cromatografía en capa fina (CCF)

Soporte: Cromatoplaca de sílica gel.

Fase móvil: tolueno : diclorometano : ácido acético glacial (50:2:1).

- 1) Preparación de la solución de referencia: preparar una solución de referencia en acetona, que contenga 10 mg / mL.
- 2) Preparación de la muestra: preparar una solución de la muestra en acetona, que contenga 10 mg / mL.
- 3) Depositar en una cromatoplaca en carriles separados y con ayuda de un capilar una gota de la muestra y una de la solución de referencia. Desarrollar el cromatograma dejar correr la fase móvil hasta $\frac{3}{4}$ partes de la cromatoplaca, retirar la cromatoplaca de la cámara, marcar el frente de la fase móvil y eliminar el disolvente.
- 4) Observar la cromatoplaca bajo lámpara de luz ultravioleta.

La mancha principal obtenida en el cromatograma debe de corresponder en tamaño color y Rf a la mancha principal obtenida en el cromatograma con la preparación del patrón de referencia.

- *Valoración*

MGA 0991 Método yodométrico

- 1) Colocar 500 mg de la muestra en un matraz. Agregar 30 mL de acetona y agitar el matraz suavemente para efectuar la disolución.
- 2) Agregar 5 mL de solución al 20% m/v de yoduro de potasio y mezclar, lavar las paredes del matraz con acetona y dejar reposar la solución durante un minuto.
- 3) Titular el yodo liberado con solución 0.1 N de tiosulfato de sodio hasta decoloración.

Cada mililitro de solución 0.1 N de tiosulfato de sodio equivale a 12.11 mg de peróxido de benzoilo.

3.2.2 Estudios de preformulación

3.2.2.1 *Caracterización del peróxido de benzoilo*

- *Descripción*

☒ Colocar en un vidrio de reloj aproximadamente 10 g de peróxido de benzoilo. Determinar las características organolépticas, tales como color, forma de la partícula y olor.

- *Solubilidad*

☒ En un tubo de ensayo colocar 250 mg de peróxido de benzoilo y adicionar de 0.5 mL en 0.5 mL de agua hasta llegar a un volumen de 3 mL.

☒ Repetir este procedimiento con diferentes disolventes especialmente aquellos que no estén reportados y que puedan ser de utilidad durante la etapa de formulación, como los que se muestran a continuación:

- ❖ Propilenglicol
- ❖ Polietilenglicol 300
- ❖ Aceite mineral
- ❖ Miristato de isopropilo

- *Tamaño de partícula*

☒ Pesar los tamices y el plato, registrar los pesos iniciales (Pi) y armar el equipo Ro-Tap en el orden siguiente: plato, mallas 200, 140, 100, 80, 60, 40, 30.

☒ Colocar sobre la malla 30, 20 gramos (m) de peróxido de benzoilo y colocar la tapa sobre la malla, asegurarla con los tornillos correspondientes y accionar el interruptor para sacudir durante 15 min.

☒ Separar y pesar individualmente los tamices (Pf) para determinar la cantidad de polvo retenido sobre los tamices por diferencia de peso:

$$\% \text{ Retenido} = \frac{P_f - P_i}{m} \times 100 \quad (1)$$

En la TABLA II se muestra la relación que existe entre el número de malla y la abertura de la misma.

Número de malla	Abertura (μm)
30	590
40	420
60	250
80	177
100	149
120	125
140	105
200	74

TABLA II. *Relación entre la abertura y el número de malla*

Dependiendo de donde quede la mayor cantidad de polvo retenido en la malla, se clasifica como se muestra en la TABLA III.

Clasificación del polvo	Número de malla
Grueso	20 - 40
Semigrueso	50-70
Fino	80-100
Muy fino	120-200

TABLA III. *Clasificación del polvo de acuerdo al número de malla*

3.2.2.2 Estabilidad del principio activo• *En estado sólido*

▣ Colocar en 4 frascos viales con tapón, 250 mg de peróxido de benzoilo a cada uno y someter cada frasco vial a una condición diferente:

- ✓ luz solar
- ✓ 65 ° C
- ✓ 30 ° C
- ✓ 40 °C / 75% H.R.

▣ Tomar una muestra cada tercer día, durante 15 días, observar si hay algún cambio en la apariencia, y realizar cromatografía en capa fina (ver 3.2.1) para verificar que no haya cambios químicos.

• *En solución*

▣ Colocar en frascos viales con tapón, en proporción 1:1 una mezcla de peróxido de benzoilo con las siguientes soluciones (preparar por duplicado):

- ✓ HCl 2N
- ✓ NaOH 2N
- ✓ H₂O
- ✓ H₂O₂

▣ Para cada una de las mezclas someter una de las dos muestras a 30 ° C y la otra a 40 ° C / 75% Humedad Relativa (H.R.), a excepción de la mezcla con H₂O₂ que solo se somete a 30 ° C.

▣ Tomar una muestra cada tercer día, durante 15 días, observar si hay algún cambio en la apariencia, y realizar cromatografía en capa fina para verificar que no haya cambios químicos.

- *Compatibilidad con excipientes*

▣ Colocar en frascos viales con tapón, en proporción 1:1 una mezcla del peróxido de benzoilo con diferentes excipientes, por duplicado, candidatos a ser utilizados durante la etapa de formulación (TABLA IV).

▣ Para cada una de las mezclas someter una de las dos muestras a 30 ° C y la otra a 40 ° C / 75% H.R.

▣ Tomar una muestra cada tercer día, durante 15 días, observar si hay algún cambio en la apariencia, y realizar cromatografía en capa fina para verificar que no haya cambios químicos.

Excipiente
Aceite mineral
Alcohol cetílico
Alcohol estearílico
Carbómero
Carboximetilcelulosa
Goma Xantana
Lauril sulfato de sodio
Metilparabeno
Miristato de isopropilo
Polawax
Polietilenglicol 300
Propilenglicol
Propilparabeno
Silicato de magnesio- aluminio
Span 60
Trietanolamina
Tween 80
Tween 60

TABLA IV. *Excipientes evaluados*

3.2.3 Formulación

☞ Tomando como base los resultados obtenidos en la prueba de compatibilidad con excipientes elaborar lotes de prueba.

☞ Una vez realizadas las formulaciones evaluar los parámetros señalados en la TABLA V a cada uno de los lotes de prueba, que deberán de cumplir con las especificaciones de la FEUM 7ª ed., dependiendo de la forma farmacéutica.

Forma farmacéutica	Gel de peróxido de benzoilo	Loción de peróxido de benzoilo
Parámetro	Especificación	Especificación
Aspecto	Homogéneo, suave, blanco, libre de grumos y partículas extrañas	Loción cremosa, blanca, viscosa
pH	Entre 3.5 y 6.0	Entre 2.8 y 6.6
Viscosidad	No especificado	No especificado

TABLA V. *Especificaciones de apariencia, pH y viscosidad de la FEUM 7ª ed., para gel y loción de peróxido de benzoilo.*

3.2.4 Prueba de ciclado térmico

☐ Una vez propuestas las formulaciones que se desean evaluar, someter a ciclado térmico bajo las siguientes condiciones:

Tiempo: 24 horas por 24 horas

Período: 15 días

Temperatura: 5 ° C - 40 ° C / 75% H.R

- ☐ Someter las formulaciones en los posibles materiales de envase primario seleccionados.
- ☐ Observar diariamente y registrar los cambios presentados en el producto.
- ☐ Evaluar la posible degradación química empleando cromatografía en capa fina.
- ☐ Seleccionar la mejor formulación de acuerdo a los resultados.

CAPÍTULO 4
Resultados

4.0 RESULTADOS

4.1 Análisis de materia prima• *Descripción*

Polvo blanco, granular, con olor característico.

• *Solubilidad*

Poco soluble en agua y en alcohol; soluble en acetona, cloroformo y éter.

• *Ensayos de identidad**Cromatografía en capa fina*

El valor de R_f de la mancha principal obtenida en el cromatograma con la solución de la muestra corresponde con la obtenida con la solución de referencia, en ambos casos se obtuvo un R_f de 0.8.

• *Valoración*

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Muestra	mg de muestra	mL de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ adicionado	mg de peróxido de benzoilo	% de peróxido de benzoilo	% promedio
1	501.3	30.6	370.61	73.93	73.91 %
2	502.2	30.7	371.82	74.04	
3	500.8	30.5	369.4	73.76	

TABLA VI. Porcentaje de peróxido de benzoilo anhidro en la materia prima.

Especificación: contiene no menos de 65% y no más de 82% de $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_4$

4.2 Estudios de preformulación**4.2.1 Caracterización del peróxido de benzoilo**

- *Descripción*

Polvo blanco, granular, con olor característico.

- *Solubilidad*

En la TABLA VII se pueden observar los resultados obtenidos en la prueba de solubilidad, donde se evaluaron excipientes que pudieran servir como disolventes en la etapa de formulación.

Disolvente (mL)	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0
Aceite mineral	x	*	*	*	*	*
Agua	x	x	x	x	x	x
Miristato de isopropilo	x	x	x	x	x	x
PEG 300	x	x	x	x	x	x
Propilenglicol	x	x	x	*	*	*

TABLA VII. Solubilidad del peróxido de benzoilo en diferentes compuestos.

x : insoluble

✓ : soluble

* : el peróxido de benzoilo no se solubiliza totalmente pero se forma una pasta homogénea

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

- *Tamaño de partícula*

No. De malla	(Pi - Pf)	% Retenido	% Retenido acumulado
30	6.2	30.85	100
40	3.9	19.40	69.15
60	6.6	32.84	49.75
80	1.9	9.45	16.91
100	0.7	3.48	7.46
140	0.6	2.99	3.98
200	0.2	0.99	0.99
PLATO	0.0	0.0	0.0

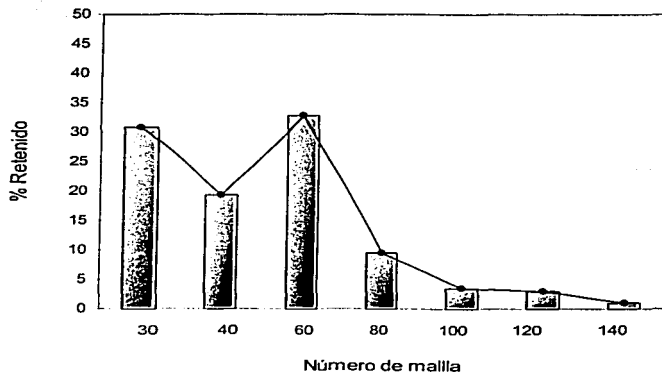
TABLA VIII. *Distribución del tamaño de partícula*

Tanto en la TABLA VIII como en la GRÁFICA 1 podemos observar que la partícula tiene una distribución asimétrica.

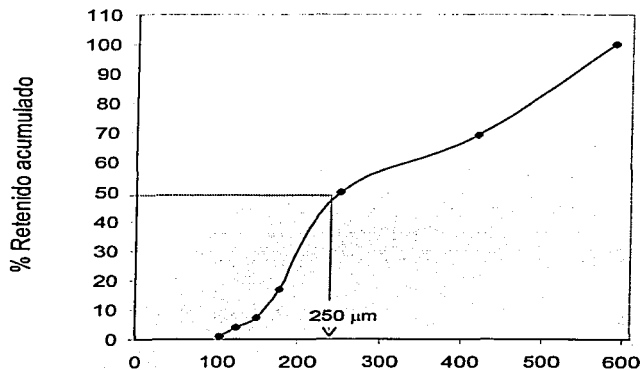
Para conocer el tamaño medio de partícula se realizó la GRÁFICA 2, y se obtuvo un valor medio de 250 μm .

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Distribución del tamaño de partícula



GRÁFICA 1. Distribución del tamaño de partícula

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN****Diámetro medio de la partícula****Tamaño de partícula (μm)****GRÁFICA 2.** *Determinación del tamaño medio de partícula*

4.2.2 Estabilidad del principio activo

- *En estado sólido y en solución*

En la TABLA IX se observan los resultados obtenidos en la prueba de estabilidad del peróxido de benzoilo tanto en estado sólido como en solución.

Estabilidad	Condición		Cambio físico	Cambio químico	
				R.f. inicial	R.f. final
	Referencia	-	-	0.8	0.8
En estado sólido	65 °C	No se realizó	-	-	-
	Luz	No se realizó	-	-	-
	Peróxido de benzoilo	30 °C	Sin cambio	0.8	0.8
40 °C /75%H.R.		Sin cambio	0.8	0.8	
En solución	Agua	30 °C	Sin cambio	0.8	0.8
		40 °C /75%H.R.	Sin cambio	0.8	0.8
	HCl 2N	30 °C	Sin cambio	0.8	0.8
		40 °C /75%H.R.	Sin cambio	0.8	0.8
	NaOH 2N	30 °C	Sin cambio	0.3	0.3
		40 °C /75%H.R.	Sin cambio	0.3	0.3
H ₂ O ₂	30 °C	Sin cambio	0.8	0.8	

TABLA IX. *Estabilidad del peróxido de benzoilo en estado sólido y en solución*

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

• *Compatibilidad con excipientes*

Excipiente	Condición	Cambio físico	Cambio químico	
			R.f. inicial	R.f. final
Aceite mineral	30°C	✓	0.8	0.8
	40°C /75% H.R.	✓	0.8	0.8
Alcohol estearílico	30°C	✓	0.8	0.8
	40°C /75% H.R.	✓	0.8	0.8
Alcohol cetílico	30°C	✓	0.8	0.8
	40°C /75% H.R.	✓	0.8	0.8
Carbomero	30°C	✓	0.8	0.8
	40°C /75% H.R.	✓	0.8	0.8
Carboximetilcelulosa	30°C	✓	0.8	0.8
	40°C /75% H.R.	✓	0.8	0.8
Goma xantana	30°C	✓	0.8	0.8
	40°C /75% H.R.	✓	0.8	0.8
Lauril sulfato de sodio	30°C	✓	0.8	0.8
	40°C /75% H.R.	✓	0.8	0.8
Metilparabeno	30°C	✓	0.8	0.3
	40°C /75% H.R.	✓	0.8	0.3
Miristato de isopropilo	30°C	✓	0.8	0.8
	40°C /75% H.R.	✓	0.8	0.8
Polawax	30°C	✓	0.8	0.8
	40°C /75% H.R.	✓	0.8	0.8
Propilenglicol	30°C	✓	0.8	0.8
	40°C /75% H.R.	✓	0.8	0.8
Propilparabeno	30°C	✓	0.8	0.3
	40°C /75% H.R.	✓	0.8	0.3
Silicato de magnesio-aluminio	30°C	✓	0.8	0.8
	40°C /75% H.R.	✓	0.8	0.8
Span 60	30°C	✓	0.8	0.8
	40°C /75% H.R.	✓	0.8	0.8
Trietanolamina	30°C	*	0.8	0.3
	40°C /75% H.R.	*	0.8	0.3
Tween 80	30°C	✓	0.8	0.8
	40°C /75% H.R.	✓	0.8	0.8
Tween 60	30°C	✓	0.8	0.8
	40°C /75% H.R.	✓	0.8	0.8

TABLA X. *Compatibilidad del peróxido de benzoilo con diferentes excipientes*

- ✓ Sin cambio aparente
- * Cambio de coloración

4.3 Formulación

- Formulación del Gel de peróxido de benzoilo

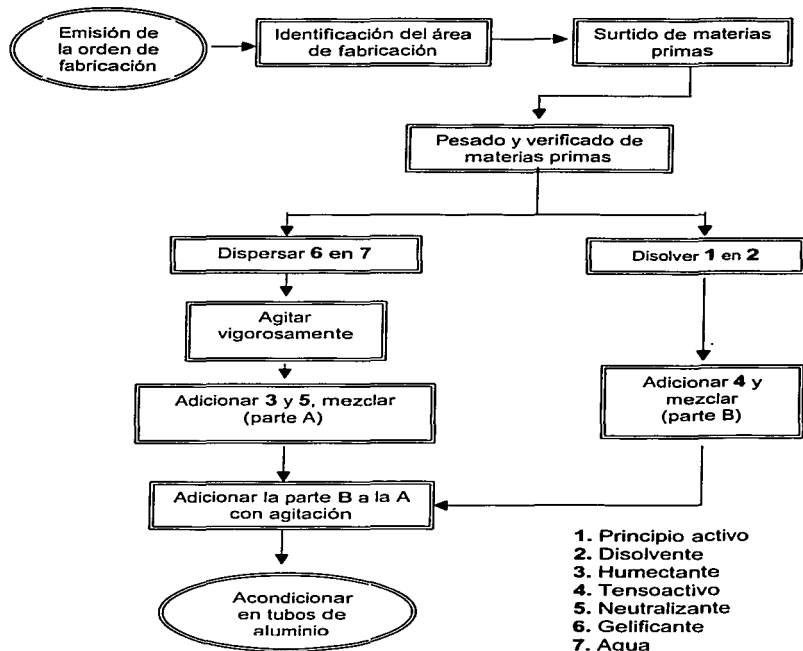


DIAGRAMA 2. Proceso de fabricación del gel de peróxido de benzoilo

Durante la etapa de formulación del gel se obtuvieron las formulaciones mostradas en la TABLA XI, también se proporciona el valor obtenido de pH y viscosidad, así como la descripción de su apariencia. Estos resultados se obtuvieron siguiendo el proceso de fabricación del DIAGRAMA 2.

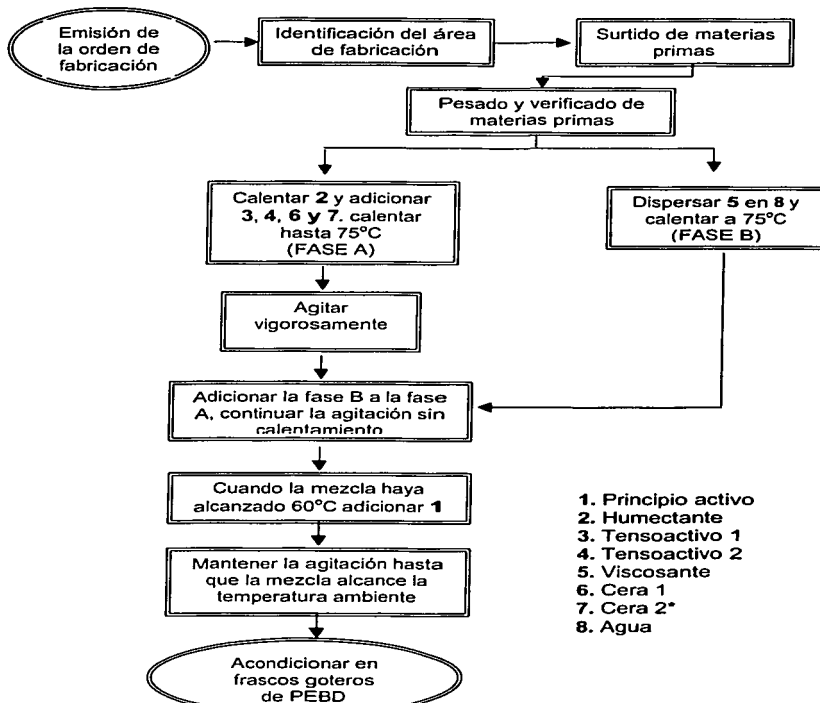
En la misma tabla se indica en **negritas** qué formulaciones fueron seleccionadas para someterlas a la prueba de ciclado térmico.

% Excipiente	FORMULACIÓN							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Gelificante	0.30	0.60	0.80	1.00	1.20	1.00	2.00	2.60
Neutralizante	0.80	0.80	0.45	0.45	0.45	0.15	0.15	0.15
Disolvente	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
Humectante	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00
Tensoactivo	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
Agua	79.90	79.60	79.75	79.55	79.35	79.85	78.85	78.25
pH	8.20	7.15	6.28	5.99	5.74	5.39	4.80	4.59
Apariencia	*	*	*	*	*	*	*	*

TABLA XI. Formulaciones obtenidas del gel de peróxido de benzoilo

*Homogéneo, de color blanco, libre de grumos y partículas extrañas

• *Formulación de la Loción de peróxido de benzoilo*



*Se adicionó únicamente en las formulaciones A, B y C.

DIAGRAMA 3. *Proceso de fabricación de la loción de peróxido de benzoilo*

Durante la etapa de formulación de la loción se obtuvieron las formulaciones mostradas en la TABLA XII, donde se proporciona el valor obtenido de pH y viscosidad, así como la descripción de su apariencia. Estos resultados se obtuvieron siguiendo el proceso de fabricación del DIAGRAMA 3.

En la misma tabla se indica en **negritas** qué formulaciones fueron seleccionadas para someterlas a la prueba de ciclado térmico.

%	FORMULACIÓN								
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Principio activo *	6.30	6.30	6.30	6.30	6.30	6.30	6.30	6.30	6.30
Tensoactivos 1+2	1.0	1.5	3.0	1.0	1.2	1.5	1.1	1.5	2.0
Cera 1	1.10	1.10	1.10	1.00	1.00	1.00	1.30	1.30	1.30
Cera 2	1.65	1.65	1.65	-	-	-	-	-	-
Humectante	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	15.00	15.00	15.00
Viscosante	-	-	-	-	-	-	0.2	0.2	0.2
Agua	83.95	83.45	81.75	85.5	85.7	85.2	76.1	75.7	75.2
Viscosidad (cp)	3119.0	3026.0	2882.0	600.5	591.0	460.0	893.0	806.0	678.0
pH	6.55	6.31	6.68	5.80	6.07	5.93	5.98	6.09	5.84
Apariencia	×	×	×	+	+	+

TABLA XII. Formulaciones obtenidas de la loción

.. Blanca, homogénea, fluida al vaciarse, libre de grumos y partículas extrañas.

× Blanca, homogénea, fluye con dificultad, libre de grumos y partículas extrañas.

+ Blanca, no homogénea, fluida al vaciarse, libre de grumos y partículas extrañas.

* El porcentaje de principio activo es el equivalente al 5% de peróxido de benzoilo, de acuerdo a los resultados obtenidos durante la valoración.

Cálculo del HLB requerido

Para obtener formulaciones estables fue necesario realizar el cálculo del HLB requerido de acuerdo a los componentes de la fase oleosa.

Cálculo del HLB requerido para la formulación A-C:

Excipientes de la fase oleosa	HLB requerido por cada excipiente	% en la formulación	Cálculo	HLB requerido en la formulación
Cera 1	15	1.10	$15 \times (1.10 / 8.75) =$	1.89
Cera 2	14	1.65	$14 \times (1.65 / 8.75) =$	2.64
Humectante	12	6.00	$12 \times (6.00 / 8.75) =$	8.23
TOTAL	-	8.75	-	12.76

TABLA XIII. HLB requerido para las formulaciones A, B y C.**Cálculo del HLB requerido para la formulación D-F:**

Excipientes de la fase oleosa	HLB requerido por cada excipiente	% en la formulación	Cálculo	HLB requerido en la formulación
Cera 1	15	1.00	$15 \times (1.00/7.00) =$	2.14
Humectante	12	6.00	$12 \times (6.00 / 7.00) =$	10.29
TOTAL	-	7.00	-	12.43

TABLA XIV. HLB requerido para las formulaciones D, E y F.

Cálculo del HLB requerido para la formulación G-I:

Excipientes de la fase oleosa	HLB requerido por cada excipiente	% en la formulación	Cálculo	HLB requerido en la formulación
Cera 1	15	1.30	$15 \times (1.30 / 16.30) =$	1.20
Humectante	12	15.00	$12 \times (15.0 / 16.30) =$	11.00
TOTAL	-	16.30	-	12.20

TABLA XV. HLB requerido para las formulaciones G, H e I.

Cálculo del porcentaje requerido de cada agente tensoactivo

Conociendo el HLB requerido para cada una de las formulaciones se calculó el porcentaje de tensoactivos requerido para alcanzar ese HLB.

En todas las formulaciones se utilizó un par de tensoactivos, en la TABLA XVI, se indica el HLB de cada uno de los tensoactivos, así como la simbología empleada en los cálculos.

	Tensoactivo 1	Tensoactivo 2
Símbolo	α	β
HLB	14.9	4.7

TABLA XVI. HLB de los tensoactivos 1 y 2

∞ Cálculo del porcentaje requerido de cada agente tensoactivo para la formulación A-C:

$$\alpha + \beta = 1 \quad (2)$$

$$\beta = (1 - \alpha) \quad (3)$$

$$(\text{HLB}\alpha) \times (\alpha) + (\text{HLB} \beta) (1 - \alpha) = \text{HLB requerido} \quad (4)$$

$$(14.9) \times (\alpha) + (4.7) (1 - \alpha) = 12.76$$

$$14.9\alpha + 4.7 - 4.7\alpha = 12.76$$

$$14.9\alpha - 4.7\alpha = 12.76 - 4.7$$

$$(14.9 - 4.7) \alpha = 12.76 - 4.7$$

$$10.2 \alpha = 8.06$$

$$\alpha = 0.79, \text{ por lo tanto } \beta = 0.21$$

% total de tensoactivos	% Tensoactivo 1	% Tensoactivo 2
1.0	0.79	0.21
1.5	1.18	0.32
2.0	1.58	0.42
2.5	1.98	0.52
3.0	2.37	0.63

TABLA XVII. Porcentaje requerido de los tensoactivos 1 y 2 para las formulaciones A, B y C.

∞ Cálculo del porcentaje requerido de cada tensoactivo para la formulación D-F:

$$\alpha + \beta = 1$$

$$\beta = (1 - \alpha)$$

$$(\text{HLB}\alpha) \times (\alpha) + (\text{HLB} \beta) (1 - \alpha) = \text{HLB requerido}$$

$$(14.9) \times (\alpha) + (4.7) (1 - \alpha) = 12.43$$

$$14.9\alpha + 4.7 - 4.7\alpha = 12.43$$

$$14.9\alpha - 4.7\alpha = 12.43 - 4.7$$

$$(14.9 - 4.7) \alpha = 12.43 - 4.7$$

$$10.2 \alpha = 7.73$$

$$\alpha = 0.76, \text{ por lo tanto } \beta = 0.24$$

% total de tensoactivos	% Tensoactivo 1	% Tensoactivo 2
1.0	0.76	0.24
1.1	0.84	0.26
1.2	0.91	0.29
1.4	1.06	0.34
1.5	1.14	0.36

TABLA XVIII. *Porcentaje requerido de los tensoactivos 1 y 2 para las formulaciones D, E y F.*

⇒ *Cálculo del porcentaje requerido de cada tensoactivo para la formulación G-I:*

$$\alpha + \beta = 1$$

$$\beta = (1 - \alpha)$$

$$(\text{HLB}\alpha) \times (\alpha) + (\text{HLB } \beta) (1 - \alpha) = \text{HLB requerido}$$

$$(14.9) \times (\alpha) + (4.7) (1 - \alpha) = 12.20$$

$$14.9\alpha + 4.7 - 4.7\alpha = 12.20$$

$$14.9\alpha - 4.7\alpha = 12.20 - 4.7$$

$$(14.9 - 4.7) \alpha = 12.20 - 4.7$$

$$10.2 \alpha = 7.50$$

$$\alpha = 0.73, \text{ por lo tanto } \beta = 0.27$$

% total de tensoactivos	% Tensoactivo 1	% Tensoactivo 2
1.0	0.73	0.27
1.5	0.80	0.30
2.0	1.09	0.41
2.5	1.31	0.49
3.0	1.46	0.54

TABLA XIX. Porcentaje requerido de los tensoactivos 1 y 2 para las formulaciones G, H e I.

4.4 Prueba de ciclado térmico

En la TABLA XX y XXI se muestran los resultados obtenidos en la prueba de ciclado térmico, para las formulaciones seleccionadas del gel y de la loción, respectivamente; al inicio y después de 15 días de ciclado térmico.

Además se indica en **negritas**, en ambos casos, cuál es la mejor formulación de acuerdo a los cambios presentados.

Formulación	Cambio físico	Cambio químico			
		pH inicial	pH final	R.f. inicial	R.f. final
4	Sin cambio	5.99	5.96	0.8	0.8
5	Formación de grumos	5.74	5.68	0.8	0.8
8	Sinéresis	4.59	4.53	0.8	0.8

TABLA XX. Resultado de la prueba de ciclado térmico para la formulación 4, 5 y 8 del gel de peróxido de benzoilo.

Formulación	Cambio físico	Cambio químico			
		pH inicial	pH final	R.f. inicial	R.f. final
G	Aumento de viscosidad	5.98	5.93	0.8	0.8
H	Aumento de viscosidad	6.09	5.92	0.8	0.8
I	Sin cambio	5.84	5.78	0.8	0.8

TABLA XXI. Resultado de la prueba de ciclado térmico para la formulación G, H e I de la loción de peróxido de benzoilo.

De acuerdo a la TABLA XX la mejor formulación del gel de peróxido de benzoilo es la formulación 4, que se muestra en la TABLA XXII.

% Excipiente	FORMULACIÓN 4
Principio activo	6.30
Gelificante	1.00
Neutralizante	0.45
Disolvente	10.0
Humectante	6.00
Tensoactivo	3.00

TABLA XXII. Mejor formulación del gel de peróxido de benzoilo.

De acuerdo a la TABLA XXI la mejor formulación de la loción de peróxido de benzoilo es la formulación I, que se muestra en la TABLA XXIII.

% Excipiente	FORMULACIÓN I
Principio activo	6.30
Tensoactivos	2.00
Emulsificante 1	1.30
Humectante	15.00
Viscosante	0.20
Agua	75.20

TABLA XXIII. Mejor formulación de la loción de peróxido de benzoilo.

CAPÍTULO 5

Análisis de Resultados

5.0 ANÁLISIS DE RESULTADOS

Análisis de materia prima

Se realizó el análisis del peróxido de benzoilo, llevando a cabo las pruebas señaladas en la monografía correspondiente de la FEUM 7ª ed. Las pruebas realizadas cumplieron con las especificaciones de esta Farmacopea, por esta razón se continuó con los estudios de preformulación y formulación con esta materia prima, ya que la calidad de la materia prima es un punto importante para obtener una formulación de calidad.

Preformulación

Caracterización

Durante el análisis de materia prima se llevó a cabo la prueba de solubilidad solo con los disolventes indicados en la monografía, es por esto que en la etapa de preformulación se probaron algunos excipientes que fueran de utilidad en la etapa de formulación tal como se muestra en la TABLA VII.

Con ninguno de los disolventes probados se alcanzó a solubilizar por completo, con la cantidad del disolvente adicionado, pero no se adicionó más hasta disolver, porque esto implicaría utilizar porcentajes muy altos en la formulación. Sin embargo con el aceite mineral, el miristato de isopropilo y el propilenglicol se forma una pasta homogénea que puede ser de utilidad para incorporar el principio activo a la formulación.

Debido a que el peróxido de benzoilo no es soluble en disolventes que podamos incluir dentro de una formulación tópica, deberá tener un tamaño de partícula homogéneo y por ello fue necesaria la determinación del tamaño de partícula.

En la GRÁFICA 1 vemos que tiene una distribución asimétrica y queda retenida una mayor cantidad de polvo en la malla 60, por lo cual de acuerdo a la TABLA III se clasifica como un polvo SEMIGRUOSO. Y para conocer con mayor precisión el tamaño de la partícula, se determinó el tamaño medio de partícula, obteniéndose un valor de 250 μm .

Estos resultados nos indican que necesitamos micronizar el peróxido de benzoilo para tener un tamaño de partícula homogéneo y que debemos pasar el producto terminado a través de un molino coloidal para obtener un producto homogéneo.

Estabilidad del principio activo

De acuerdo al procedimiento establecido por la empresa para llevar a cabo los estudios de preformulación, todas las muestras tanto de la estabilidad en estado líquido y sólido así como la compatibilidad con excipientes se deben someter a 65°C, pero en este caso no fue posible porque el peróxido de benzoilo puede explotar a temperaturas mayores de 60 °C, es por esta razón que las muestras se sometieron a 30 °C y 40 °C / 75% H.R. como está reportado en algunos artículos.

En la TABLA IX podemos ver que el peróxido de benzoilo solo presentó degradación con el NaOH 2N lo cual nos indica que es inestable en medios alcalinos y por esta razón la formulación deberá tener un pH ligeramente ácido.

En la TABLA X de compatibilidad con excipientes observamos que el peróxido de benzoilo no es compatible con la trietanolamina, el metilparabeno, y el propilparabeno, por lo cual no pueden ser considerados en la etapa de formulación, sin embargo hay que considerar que la proporción dentro de la formulación no necesariamente será 1:1 pudiendo ser menor y no afectar la estabilidad del producto.

Formulación

Gel

Con base en los resultados obtenidos en la etapa de preformulación se seleccionaron los excipientes para la etapa de formulación de ambas formas farmacéuticas.

En el caso del gel, se obtuvo una serie de ocho formulaciones distintas; en todas ellas se incorporó el principio activo formando una pasta con el disolvente elegido y para favorecer la incorporación de esta mezcla, en la base del gel, se adicionó un tensoactivo.

En la formulación 1 y 2 se tiene el mismo porcentaje de todos los componentes a excepción del agente gelificante, la formulación 1 tiene 0.3% y la formulación 2 tiene 0.6% de gelificante, la viscosidad de la fórmula 2 era adecuada pero el pH obtenido en ambas Formulaciones es muy elevado y esta fuera de lo especificado en la FEUM 7ª ed.

Para obtener formulaciones con un pH menor al de las formulaciones 1 y 2, en las formulaciones 3, 4 y 5 se disminuyó el porcentaje de agente neutralizante a 0.45% en los tres casos y se aumentó el agente gelificante para obtener una viscosidad adecuada. De estas, la formulación 3 que contenía 0.8% de gelificante tenía una baja viscosidad y un pH fuera de la especificación. Las formulaciones 4 con 1% y 5 con 1.2% tienen un pH casi en el límite de la especificación pero dentro y con una viscosidad y apariencia buena, por lo que estas formulaciones fueron seleccionadas para someterlas a pruebas de ciclado térmico.

En las formulaciones 6, 7 y 8 se trato de disminuir más el pH para que no estuviera en el límite disminuyendo la cantidad de neutralizante a 0.15% y aumentando el gelificante a 1, 2 y 2.6% respectivamente. Las tres formulaciones tuvieron pH adecuado pero las formulaciones 6 y 7 tuvieron viscosidades muy bajas por lo que se descartaron. La formulación 8 tuvo una viscosidad buena por lo que también se sometió a prueba de ciclado.

Loción

Por otra parte en la reformulación de la loción, la formulación A, B y C solo difieren en el porcentaje total de tensoactivos, estas presentaron pH dentro de la especificación, pero la viscosidad era muy alta y no fluía libremente, bajo la fuerza de gravedad.

En las formulaciones D, E, y F se eliminó el emulsificante 2 para disminuir la viscosidad ya que este agente confiere mayor viscosidad que el emulsificante 1 y nuevamente se varió el porcentaje total de tensoactivos. Las tres formulaciones presentaron pH adecuado y viscosidades bajas, en comparación a las formulaciones A, B y C, fluían libremente, pero las partículas de principio activo sedimentaron a las 24 horas.

Por lo anterior se decidió adicionar un agente viscosante que confiriera un poco de mayor viscosidad a la fase acuosa y evitar la sedimentación. Así es que a las formulaciones G, H, e I, se les adicionó un viscosante y también se varió el porcentaje total de tensoactivos. La fluidez de las formulaciones fue adecuada así como su pH por lo que se sometieron estas tres formulaciones a la prueba de ciclado térmico.

Ciclado térmico

En el caso del gel en las pruebas de ciclado térmico, la formulación 8 no presentó cambio químico pero hubo contracción del agente gelificante, quedando el líquido fuera de la matriz, lo cual se conoce como sinéresis. En el caso de la formulación 5 tampoco presentó cambio químico pero hubo formación de grumos. La única formulación que no presentó cambios físicos ni químicos fue la formulación 4, por lo cual la podemos considerar como la formulación más adecuada.

De las tres formulaciones seleccionadas de la loción, la formulación G y la H fueron inestables físicamente ya que se volvieron más viscosas y ya no fluían libremente, esto probablemente se deba a la concentración de tensoactivos ya que la formulación que tiene un porcentaje más alto de tensoactivos no tuvo ningún cambio ni físico ni químico.

CAPÍTULO 6
Conclusiones

6.0 CONCLUSIONES

- ↪ Se llevaron a cabo los estudios de preformulación y formulación con un lote de peróxido de benzoilo, que cumple con las especificaciones de la FEUM 7ª ed., de la monografía correspondiente.

- ↪ Un buen trabajo de preformulación permite aumentar la probabilidad de éxito en el desarrollo de un medicamento y depende especialmente de una buena elección de los excipientes.

- ↪ De los resultados obtenidos durante los estudios de preformulación podemos decir que:
 - ✓ El peróxido de benzoilo no es estable en medios alcalinos por lo que el pH de la formulación debe de ser ligeramente ácido, tal como lo marca la FEUM 7ª ed., en la especificación de pH, tanto para el gel como para la loción.

 - ✓ Debido a la falta de solubilidad del peróxido de benzoilo en disolventes que puedan ser incorporados a una formulación tópica, se puede formar una pasta del peróxido de benzoilo con aceite mineral, miristato de isopropilo o propilenglicol.

 - ✓ Por las características de solubilidad y de tamaño de partícula del peróxido de benzoilo, debe ser micronizado para obtener un tamaño de partícula homogéneo y se recomienda pasar el producto a través de un molino coloidal para mejorar la dispersión de las partículas de principio activo.

- ✓ El peróxido de benzoilo no es compatible con la trietanolamina, el metilparabeno y el propilparabeno, en proporción 1:1, por lo cual no pueden ser incorporados a la formulación en esta proporción.

- ↷ En la etapa de formulación se seleccionaron aquellas formulaciones que cumplieran con las características requeridas, en cuanto a pH, apariencia y viscosidad. Posteriormente se sometieron a pruebas de ciclado térmico para seleccionar la formulación más estable, tanto del gel como de la loción. Así las mejores formulaciones son:
 - ✓ La formulación 4 del gel, por su estabilidad física y química.

 - ✓ La formulación I de la loción, por su estabilidad y sus características de fluidez.

- ↷ Al realizar lotes piloto de ambas formulaciones, y someterlas a pruebas de estabilidad acelerada, de acuerdo a lo que marca la Norma Oficial Mexicana NOM-73, se espera que el material de envase, el tiempo y las condiciones no alteren significativamente las características fisicoquímicas y organolépticas de ambos productos.

*REFERENCIAS
BIBLIOGRÁFICAS*

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aiache., Biofarmacia, 2^{da} edición, El Manual Moderno, 1998.
 2. Banker G., Rhodes C., Modern Pharmaceutics, 3rd edition, Marcel Dekker Inc., New York, 1996, pp. 179-237, 239-293.
 3. Bollinger J., Lewis D., Mendez V., "Benzoyl Peroxide Stability in Pharmaceutical Gel Preparations", Journal of Pharmaceutical Sciences, 66, 718, 1977.
 4. Budavari S., The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals, 12th edition, Merck Research Laboratories Division of Merck & Co., 1996, pp.1151.
 5. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Secretaria de Salud, 7a edición, México, 2000, pp.
 6. Geneser F., Histología, 3ra edición, Ed. Medica Panamericana, Argentina, 2000, pp. 445-463.
 7. Gennaro A., Wheatley T., Problem Solver and Reference Manual, FMC Corporation – Pharmaceutical Division, 1998, Section 10, pp. 1-15.
 8. Gupta V., "Effect of Some Formulation Adjuncts on the Stability of Benzoyl Peroxide", Journal of Pharmaceuticals Sciences, 71, 585, 1982.
 9. Handbook of Nonprescription Drugs, American Pharmaceutical Association, 11th edition, Washington, D.C.; 1996, pp. 537-542, 569-577.
 10. Herfindal E., Textbook of Therapeutics: Drug and disease management, 6th edition, Ed. Williams & Wilkins, USA, 1996, pp. 875-897.
 11. Lieberman H., Lachman L., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker Inc., New York, 1980, pp. 1-51, 399-418.
 12. Lieberman H., Rieger M., and Banker G., Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, V.1, Marcel Dekker Inc., New York, 1988, pp. 169-240, 367-424.
 13. Mukhtar H., Pharmacology of the SKin, CRC Press, USA, 2000, pp. 4-25.
 14. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos
 15. Physicians Desk Reference – Generics, Medical Economics Company Montvale NJ, 1998, pp. 330.
-

-
16. Roman F., Innovación y Desarrollo Farmacéutico, Asociación Farmacéutica Mexicana, México, 1990.
 17. Rosensten E., Diccionario de Especialidades Farmacéuticas- PLM, Ediciones PLM, México, 2000, pp. 224-225.
 18. Shargel L., Comprehensive Pharmacy Review, 3rd edition, Ed. Williams & Wilkins, USA, 1997, pp. 492-496.
 19. Swarbrick J, Boylan J., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, V. 2, 2nd editon, Marcel Dekker Inc., New York, 2002, pp. 1066-1083, 1327-1342.
 20. Terán M. *Estudios de preformulación para formas farmacéuticas sólidas*, Facultad de Química, UNAM, 2003.
 21. Tobolsky A., Mesrobian R., Organic Peroxides: Their Chemistry, Decomposition and Role in Polymerization, Interscience Publishers, Inc., New York, 1954, pp. 836-837.
 22. Wade A., Weller P., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd edition, American Pharmaceutical Association, The Pharmaceutical Press London 1994.
 23. www.galderma.com.mx/pac/Pac7/index.htm