



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

Preformulación y Formulación de una Crema Emoliente con Filtros Solares

TESIS PROFESIONAL
PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
PRESENTA:
MARÍA DEL REFUGIO CASTAÑEDA AVELAR

DIRECTORA DE TESIS:
Q.F.B. FRANCISCA ROBLES LÓPEZ

MÉXICO, D.F. 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Índice de Contenido

| | |
|--|----|
| I. INTRODUCCIÓN..... | 4 |
| II. FUNDAMENTACIÓN DEL TEMA..... | 5 |
| ii. El corión..... | 6 |
| iii. El subcutis..... | 6 |
| b) Funciones de la piel..... | 6 |
| c) Tipos de piel..... | 8 |
| 2. RADIACIÓN ULTRAVIOLETA..... | 10 |
| A. Definición y Clasificación de los rayos UV..... | 10 |
| a) La zona UV-A..... | 10 |
| b) La zona UV-B..... | 10 |
| c) La zona UV-C..... | 11 |
| B. Efecto de la radiación solar sobre la piel..... | 11 |
| a) Efectos benéficos de la radiación solar..... | 12 |
| b) Efectos indeseados de la radiación solar..... | 12 |
| i. Quemaduras solares..... | 12 |
| ii. Exposición crónica..... | 12 |
| C. Filtros Solares..... | 13 |
| a) Definición..... | 13 |
| b) Clasificación..... | 13 |
| i. Filtros UV – B..... | 13 |
| ii. Filtros UV – A..... | 13 |
| iii. Filtros de amplio espectro UV – AB..... | 14 |
| c) Propiedades de los filtros solares..... | 14 |
| D. Factor de Protección Solar..... | 14 |
| 3. DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO..... | 16 |
| A. Investigación bibliográfica..... | 16 |
| B. Preformulación..... | 16 |
| C. Formulación..... | 17 |
| D. Optimización de la fórmula..... | 18 |
| E. Escalamiento y caracterización del proceso..... | 19 |
| 4. GENERALIDADES SOBRE CREMAS Y EMULSIONES..... | 19 |
| A. Crema..... | 19 |
| a) Componentes de una crema..... | 20 |
| b) Ventajas y Desventajas..... | 20 |
| c) Controles de calidad..... | 21 |
| B. Emulsiones..... | 21 |
| a) Componentes de una emulsión..... | 22 |
| b) Tipos de emulsión..... | 22 |
| i. Emulsiones de aceite en agua..... | 22 |
| ii. Emulsiones de agua en aceite..... | 22 |
| iii. Emulsiones múltiples..... | 22 |
| c) Métodos de Determinación de las emulsiones..... | 23 |
| i. Prueba de dilución..... | 23 |
| ii. Prueba de solubilidad de un colorante..... | 23 |
| iii. Prueba de conductividad..... | 23 |

| | |
|---|----|
| d) Métodos principales de preparación..... | 23 |
| i. Adición de la fase interna a la fase externa..... | 23 |
| ii. Adición de la fase externa a la fase interna..... | 24 |
| iii. Mezcla de las dos fases después de calentar cada una..... | 24 |
| iv. Adición alterna de las dos fases al agente emulsificante..... | 24 |
| e) Agente Emulsificante..... | 25 |
| i. Propiedades deseables..... | 25 |
| ii. Mecanismos de acción..... | 26 |
| a. Películas monomoleculares..... | 27 |
| b. Películas multimoleculares..... | 27 |
| c. Películas de partículas sólidas..... | 27 |
| iii. Clasificación..... | 28 |
| a. Agentes emulsificantes sintéticos..... | 28 |
| b. Agentes emulsificantes naturales..... | 30 |
| c. Sólidos finamente divididos..... | 31 |
| d. Agentes emulsificantes auxiliares..... | 31 |
| f) Índice HLB..... | 32 |
| g) Estabilidad de las emulsiones..... | 33 |
| i. La formación de crema en las emulsiones y la ley de Stokes..... | 34 |
| ii. Ruptura de las emulsiones..... | 35 |
| iii. Inversión de fase..... | 37 |
| 5. CREMA EMOLIENTE..... | 38 |
| 6. OCTIL METOXICINAMATO..... | 40 |
| 7. BUTIL METOXIDIBENZOILMETANO..... | 42 |
| III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 44 |
| IV. OBJETIVOS..... | 46 |
| 1. Objetivo general..... | 46 |
| 2. Objetivos específicos..... | 46 |
| V. HIPOTESIS..... | 47 |
| VI. MATERIALES..... | 48 |
| 1. Material..... | 48 |
| 2. Equipo..... | 49 |
| 3. Reactivos..... | 50 |
| 4. Materias primas..... | 51 |
| VII. METODOLOGÍA..... | 52 |
| 1. Investigación bibliográfica..... | 53 |
| 2. Preformulación..... | 53 |
| a) Caracterización fisicoquímica del principio activo..... | 53 |
| d) Compatibilidad fármaco-excipientes..... | 57 |
| 3. Formulación..... | 59 |
| a) Procedimiento general de fabricación de la crema emoliente con filtros solares..... | 63 |
| b) Pruebas de control de calidad a las formulaciones propuestas..... | 64 |
| i. Apariencia de la muestra..... | 64 |
| ii. Color..... | 64 |
| iii. pH aparente..... | 64 |
| iv. Tipo de emulsión..... | 64 |
| v. Índice penetrométrico..... | 64 |
| vi. Homogeneidad..... | 65 |
| vii. Límites microbiano..... | 65 |

| | |
|--|-----|
| viii. Valoración (Método Analítico)..... | 65 |
| 4. Estudio de ciclaje..... | 71 |
| 5. Validación del Método Analítico..... | 72 |
| VIII. RESULTADOS..... | 76 |
| 1. Preformulación..... | 76 |
| 2. Formulación..... | 83 |
| 3. Estudio de Ciclaje..... | 88 |
| 4. Validación del Método Analítico..... | 89 |
| IX. ANÁLISIS DE RESULTADOS..... | 94 |
| X. CONCLUSIONES..... | 98 |
| XI. SUGERENCIAS..... | 99 |
| XII. GLOSARIO..... | 100 |
| XIII. REFERENCIAS..... | 106 |

I. INTRODUCCIÓN

Hoy en día, en los cosméticos, las sustancias activas protectoras contra la radiación UV ocupan un espacio cada vez mayor, ya que la luz solar es uno de los agentes ambientales que mayor influencia ejerce sobre la piel provocando algunos efectos deseables y también indeseables. El efecto que más se manifiesta por exposición a los rayos del sol es ante todo el eritema de la piel seguido de la formación de un bronceado el cual ha sido considerado como un símbolo de salud física. En realidad el desarrollo del bronceado es una reacción de protección del cuerpo humano para reducir el efecto nocivo de la radiación solar.

Las consecuencias positivas o negativas de los rayos ultravioleta de la luz solar son un problema de dosis, cuya regulación es ya posible gracias a la cosmetología moderna.

Las formulaciones de protección solar permiten la exposición de la piel al sol sin permitir que ésta sufra algún daño y al mismo tiempo se desarrolle el bronceado según los deseos particulares.

El uso de productos antisolares de amplio espectro y el uso regular de preparaciones cosméticas protectoras, ayudan a reducir el riesgo de envejecimiento prematuro de la piel y el desarrollo de cáncer causados por la luz solar.

En la sociedad actual en donde cada vez es más importante la apariencia de la persona, es necesario el cuidado de la piel, pero más que por razones estéticas, para prevenir los problemas mencionados con anterioridad, por lo que el propósito de este trabajo es formular una crema con filtro solar, que proteja contra las radiaciones UV-A y UV-B, mediante la combinación de dos filtros: Octyl Metoxicinamato y Butil metoxidibenzoilmetano.

II. FUNDAMENTACIÓN DEL TEMA

1. PIEL

A. Anatomía y Fisiología

a) Principales Capas

Anatómicamente la piel humana se puede describir como un órgano estratificado de protección y eliminación con un peso aproximado del 20 % del peso corporal y un grosor de 0.3 a 4 mm. La piel puede dividirse en tres capas principales: Capa superior o Epidermis, Capa coriácea dermis y Capa inferior o Subcutis.

i. La epidermis

Consta de varias capas. De ellas, las verdaderamente más importantes para la cosmética son la superior (capa córnea, *stratum corneum*: constituye la superficie de contacto directo con el mundo exterior y sus agentes como luz, viento, temperatura, humedad etc.) y la más inferior (estrato basal, *stratum basale*: límite hacia el interior del cuerpo; y en él tiene lugar la construcción y renovación de la epidermis mediante divisiones celulares).

La misión de la epidermis es en esencia la siguiente:

- ✚ La producción de queratina
- ✚ La defensa contra las sustancias extrañas
- ✚ La formación de pigmento

ii. El corión

Tiene un grosor que varía con el individuo y el esfuerzo; tiene la importante función de nutrir la epidermis. En el corion están incluidos células abastecedoras, nervios, vasos sanguíneos, finas fibras, glándulas sebáceas y sudoríparas.

iii. El subcutis

El subcutis es un órgano de depósito para la grasa y el agua, protege el tejido subyacente contra el frío y sirve de reserva de grasa.¹

b) Funciones de la piel

Como límite externo del organismo, la piel está expuesta permanentemente a las influencias del medio ambiente; por eso las funciones y misiones de la piel son múltiples:

- ✚ Función Protectora
- ✚ Función Excretora
- ✚ Función Sensorial
- ✚ Termorregulación
- ✚ Respiración cutánea
- ✚ Absorción (penetración)
- ✚ Sistema inmunitario
- ✚ Olor corporal

Tabla 1. Misiones de la piel

| FUNCIÓN | DESEMPEÑADA POR |
|--|--|
| Protección contra Agentes mecánicos (presión, golpes) Agentes químicos Agentes físicos (rayos UV) Microorganismos Desección | Elasticidad, panículo adiposo, callosidades Capacidad de neutralización, pH, barrera Callosidad actínica, pigmentación. Flora cutánea, pH, manto hidrolipídico Manto hidrolipídico, barrera. |
| Órgano sensorial (comunicación) | Corpúsculos sensoriales |
| Calor | Irrigación sanguínea, glándulas sudoríparas |
| Respiración | (sin importancia) |
| Absorción (penetración) | Permeabilidad |
| Sistema inmunitario | Linfocitos T maduros |
| Olor corporal | (individual) |

Fuente: Ref 1

c) Tipos de piel

La elección de los preparados utilizables en cosmética se suele hacer atendiendo principalmente al estado actual de la piel. No obstante los tipos de piel presentan variaciones dependientes de la estación del año, el día, la hora, estados de salud o factores hormonales o anímicos.^{1,2}

Tabla 2. Tipos de Piel de acuerdo a su sensibilidad al sol.

| CARACTERES | RAZA | QUEMADURA SOLAR Y PIGMENTACIÓN |
|---|---|---|
| Tipo I Piel: Muy clara Pelo: Rojizo Ojos: Azules Pezones: Muy claros | Tipo celta | Siempre grave quemadura solar Sin Pigmentación |
| Tipo II Piel: Clara Pelo: Rubio rojizo Ojos: Azules, verdes (de color castaño claro) Pezones: Moderadamente pigmentados | Europeos, piel clara | Siempre quemadura solar, después, ligera pigmentación |
| Tipo III Piel: Clara o morena clara Pelo: Rubio oscuro Ojos: Grises, castaños Pezones: Bien pigmentados | Europeos, piel oscura | Quemadura solar a veces después de una exposición intensa. |
| Tipo IV Piel: Morena clara (aceitunada) Pelo: Castaño oscuro Ojos: Oscuros Pezones: Pigmentados, oscuros | Tipo mediterráneo | Quemadura solar muy rara. Bronceado rápido y oscuro. Pigmentación mediana (bronceado inmediato) |
| Tipo V Piel: Morena oscura Pelo: Oscuro Ojos: Oscuros | Mediterráneos morenos (por Ej., árabes) Indios; Indianos Mestizos | Bronceado rápido y oscuro. Pigmentación siempre presente. |
| Tipo VI Piel: Muy oscura (negra) Pelo: Negro Ojos: Negros | Negros | Nunca padecen quemadura solar. Intensa pigmentación permanente. |

Fuente: Ref. 1

La clasificación clásica de los tipos de piel en cosmética es la siguiente:

- 👉 Piel norma
- 👉 Piel grasa
- 👉 Piel mixta
- 👉 Piel seca³

2. RADIACIÓN ULTRAVIOLETA

A. Definición y Clasificación de los rayos UV

La radiación electromagnética es una forma de energía que se transmite en el espacio y se puede explicar en forma de propagación de ondas. Las longitudes de ondas están divididas en regiones: región visible del espectro electromagnético a las longitudes de onda comprendidas entre 380 y 800 nm, la región infrarrojo aproximadamente entre 1000 y 25000 nm y la región ultravioleta comprendida desde 200 a los 380 nm.⁴

La región ultravioleta puede ser subdividida en tres bandas siguientes:

a) La zona UV-A

También denominada radiación ultravioleta de onda larga, tiene longitudes de ondas comprendidas entre 320 a 380 nm. Esta zona se considera responsable del bronceado directo de la piel sin inflamación, posiblemente debido a la foto oxidación de la forma leuco de la melanina ya presente en la capa superior de la piel; es débil en la producción de eritema.

b) La zona UV-B

De la radiación ultravioleta cae dentro de las longitudes de ondas 280 a 320 nm. También se conoce como la radiación de quemaduras solares o radiación ultravioleta media y posee un máximo de eficacia alrededor de 297,6 nm. Esta es la zona eritematígena responsable de la producción de las quemaduras solares; así como de reacciones irritantes que conducen a la formación de melanina y al desarrollo de bronceado.

c) La zona UV-C

También conocida como radiación germicida o radiación ultravioleta corta, comprende longitudes de onda entre 200 y 290 nm. Aunque es perjudicial para el tejido, es filtrada en gran cantidad por el ozono de la atmósfera y no llega a la tierra. Los efectos no investigados hasta ahora en todos sus detalles, parecen ser peligrosísimos para la piel humana, debido a la riqueza energética de esta radiación.⁵

B. Efecto de la radiación solar sobre la piel

La radiación solar está compuesta de un espectro continuo de longitudes de onda que varían desde el infrarrojo pasando por la radiación visible hasta la región ultravioleta. La radiación infrarroja comprende longitudes de onda superiores a los 770 nm; las longitudes de onda de la región visible están comprendidas entre 400 y 770 nm, mientras que la radiación ultravioleta comprende longitudes de onda entre 290 y 400 nm.⁶

La piel responde de forma diferente a las radiaciones de longitudes de onda distinta. El enrojecimiento de la piel producido por radiación visible e infrarroja (390-1400 nm) aparecerá inmediatamente, y disminuye rápidamente al final de la exposición. La radiación entre 320 y 390 nm induce la pigmentación aunque no sea eritemogénica. El eritema se origina esencialmente por la exposición a la radiación ultravioleta entre 320 y 290 nm, aunque también se pueda producir por radiación a longitudes de onda más cortas.

La exposición a la radiación solar puede tener efectos beneficiosos y perjudiciales sobre el cuerpo humano, dependiendo de la duración y frecuencia de la exposición, la intensidad de la luz solar y la sensibilidad del individuo caracterizado.

a) Efectos benéficos de la radiación solar

La exposición moderada del cuerpo humano al sol produce, psicológicamente y fisiológicamente una sensación de salud, sosiego mental y bienestar general. Estimula la circulación sanguínea, aumenta la formación de hemoglobina y también puede promover una reducción de la presión sanguínea; desempeña un papel vital en la prevención y tratamiento del raquitismo, produciendo vitamina D, que incrementa la absorción del calcio del intestino. Disminuye la sensibilidad de los individuos a determinadas infecciones. Al producir melanina y originar un engrosamiento de la piel, desempeña un papel esencial en la formación de mecanismos de protección natural del cuerpo a las quemaduras.

b) Efectos indeseados de la radiación solar

La radiación solar puede tener efectos adversos tanto a corto plazo como a largo plazo.

i. Quemaduras solares

El efecto a corto plazo, por lo que a la piel se refiere, es una lesión temporal de la epidermis, manifestándose por sí misma en los síntomas conocidos de las quemaduras. Pueden variar en su gravedad desde un ligero eritema a quemadura dolorosa y ampollas en los casos más graves.

Según SÉller⁵, los síntomas de las quemaduras solares son el resultado directo de la lesión o destrucción de las células en la capa celular espinosa de la piel, posiblemente por desnaturalización de los constituyentes proteicos. Las sustancias similares a la histamina liberadas por las células dañadas son responsables de la dilatación de los vasos sanguíneos y del eritema. También causan hinchazón de la piel (edema).

ii. Exposición crónica

La exposición crónica de la luz solar intensa, ocasiona riesgos más graves, tal como, desarrollo de cáncer. También puede producirse alteraciones degenerativas del tejido conectivo de la dermis, y conduce al denominado envejecimiento de la piel. Esto se pone de manifiesto por el engrosamiento de la piel, pérdida de la elasticidad natural y aparición de arrugas, todo esto como resultado de la

pérdida de la capacidad de fijar agua a la piel. Existe también un aumento de la tendencia a manchas cutáneas.

La exposición excesiva a la radiación solar también puede agravar o ser la causa directa de algunas enfermedades cutáneas, variando desde una dermatitis transitoria hasta un cáncer de piel.⁵

C. Filtros Solares

a) Definición

Es aquel compuesto que dispersa con eficacia la luz incidente o absorbe la porción *eritemogena* de la energía radiante del sol principalmente de los rayos UV.

Los filtros solares (filtros UV) son sustancias capaces de absorber la radiación UV gracias a su estructura química.²

b) Clasificación

Según la radiación UV hay que distinguir los filtros en:

i. Filtros UV – B

Su función consiste en absorber la mayor parte de los rayos causantes de eritemas, de tal manera que solo producen los leves seguidos de la pigmentación. Los filtros UV - B son sustancias con un amplio espectro de absorción, por encima de todo intervalo de UV - B, con un máximo de absorción de 305 a 310 nm, es decir, el máximo de la efectividad eritematosa. Los protectores solares usuales utilizan los filtros UV – B.

ii. Filtros UV – A

Son filtros que absorben la radiación a un intervalo de 320 a 400 nm, los máximos de absorción se encuentran entre 330 y 360 nm.

iii. Filtros de amplio espectro UV - AB

Absorben tanto las radiaciones UV - B como las radiaciones UV - A. Este efecto amplio puede conseguirse con una sola sustancia química o con la combinación de filtros A y B. Cuando una formulación contiene sustancias activas que absorben tanto en la gama UV - B como también en la UV - A, se puede decir que se tiene una acción de alto espectro.^{1,5,6}

c) Propiedades de los filtros solares

Las propiedades imprescindibles de un filtro solar son:

- 🚩 Deben ser eficaces en absorber la radiación eritemogena en el intervalo de 290 - 320 nm sin descomposición que pueda reducir su eficacia u originar compuestos tóxicos o irritantes
- 🚩 Deben permitir la transmisión total en el intervalo 300 - 400 nm para permitir el máximo de efecto bronceante
- 🚩 No deben ser volátiles y deben ser resistentes al agua y al sudor
- 🚩 Debe poseer características adecuadas de solubilidad para hacer posible la formulación de un vehículo cosmético adecuado para adaptarse a la cantidad requerida de filtro solar
- 🚩 Deben ser inodoros o al menos suficientemente suaves para ser aceptados por los usuarios y satisfactorios en otras características físicas relacionadas, tal como pegajosidad, etc
- 🚩 No deben ser tóxicos, irritantes, ni sensibilizantes
- 🚩 Deben ser capaces de retener su propiedad protectora durante varias horas
- 🚩 Deben ser estables en las condiciones de uso. No deben manchar la ropa⁵

D. Factor de Protección Solar

Un preparado de protección antisolar contiene uno o varios filtros UV incorporados a sus vehículos adecuados. Tanto los filtros como los vehículos determinan el valor y el efecto del protector. La efectividad de estos preparados es el resultado de:

- 🚩 Los filtros UV, clase y cantidad

- 🌟 Los vehículos empleados
- 🌟 El espesor de la capa aplicada sobre la piel
- 🌟 El tiempo de acción
- 🌟 La sensibilidad individual

La medida de eficacia del preparado terminado es el llamado **Factor de Protección Solar**.

El Factor de Protección Solar (FPS), es el valor numérico que significa el grado de protección que confiere cada protector solar contra las quemaduras solares por longitudes de onda de radiación ultravioleta, e informa sobre el efecto de protección de los productos, independientemente de la presentación. El consumidor puede decidir por sí solo la protección necesaria.

El **FPS**. Se define como la relación que existe entre la dosis de eritema mínima (DEM) de la piel protegida entre la dosis de eritema mínima de la piel sin proteger.

Este valor se asigna después de estudios clínicos que determina la capacidad del preparado para evitar una quemadura solar.

La determinación del FPS está publicada en la DIN 67501 (Valoración dermatológica experimental de la protección contra el eritema con productos antisolares de uso externo para la piel humana). A tal efecto se irradian 20 personas exponiéndolas a la luz uniforme, procedente de lámparas vitalux. La determinación se realiza en filas horizontales de la piel del dorso, las cuales están separadas unas de otras por esparadrapos impermeables a la luz. Cada producto objeto de la prueba se aplica a una fila horizontal, hay que emplear además un preparado que sirva como estándar. Una de las filas no se trata para que sirva de testigo. Durante la exposición a la luz se recubren las columnas durante periodos crecientes con un material opaco. Una vez retirado este, se leen los tiempos de formación del eritema a las 22 – 26 horas de comenzar la radiación.

$$\text{Factor de Protección Solar} = \frac{\text{Dosis de aparición del eritema de la piel protegida}}{\text{Dosis de aparición del eritema de la piel sin proteger}}$$

El factor es tanto más alto cuanto mayor sea el efecto de protección. Indica cuánto tiempo de más puede estar expuesta al sol la piel protegida en comparación con la desprotegida.^{1,5,6}

3. DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO

En el desarrollo de un medicamento resulta muy conveniente aprovechar la información que ya se encuentra publicada, debemos establecer las siguientes etapas: Investigación bibliográfica, estudios complementarios de preformulación, formulación y diseño del proceso a escala laboratorio, optimización y estudios de escala piloto, y escalamiento.⁸

A. Investigación bibliográfica

Antes de planear cualquier actividad para el desarrollo de un producto independientemente de su forma farmacéutica y actividad, debe realizarse una investigación bibliográfica exhaustiva. Dicha revisión bibliográfica debe incluir fuentes oficiales, libros, artículos científicos y técnicos, bases de datos en redes de información específicas en Internet, de cualquier información relacionada con el principio activo, de la forma farmacéutica y los excipientes, así como del posible producto, proceso, métodos de evaluación y objetivo terapéutico.

B. Preformulación

A la preformulación se le puede describir como una etapa en la cual se caracterizan e identifican las propiedades físicas y fisicoquímicas del principio activo en cuestión y que se consideran importantes para lograr una formulación estable y eficaz. El objetivo a cumplir en esta etapa es el de asegurar la integridad de la formulación durante un tiempo determinado para que durante ese lapso de tiempo, el medicamento cumpla con los fines para los que fue creado. En esta evaluación se consideran también las posibles interacciones con diversos componentes inertes destinados a usarse en la forma farmacéutica final. Cuando el farmacéutico diseña una formulación es responsable de la estabilidad del medicamento. Es por eso que en el estudio de preformulación se debe considerar la estabilidad del activo tanto solo como en combinación con diferentes

excipientes. Para lograr tal objetivo, el principio activo es sometido a diferentes condiciones de pH, luz, temperatura, oxígeno o concentraciones de gases en diferentes proporciones con los diversos excipientes considerados para formular. La manera más sencilla de evaluar los cambios sufridos por la molécula durante el estudio es la cromatografía en capa fina, aunque existen diferentes métodos más sofisticados como el uso de CLAR, IR o recientemente la calorimetría diferencial de barrido.

C. Formulación

Esta etapa se refiere específicamente a la selección de la forma farmacéutica y presentación definitiva del producto, la base son los resultados del estudio de preformulación. La selección de la tecnología para la posterior manufactura del producto debe basarse en la identificación y adecuación de los recursos disponibles dentro de cada empresa.

En el desarrollo de la formulación debe poner atención en los aspectos críticos de la fórmula y del proceso tales como: temperaturas, tiempos de mezclado, velocidad de mezclado etc., buscando detectar todos los parámetros que puedan ser críticos. En esta etapa las evaluaciones físicas de los componentes de la fórmula y del producto formulado son indispensables y se requiere de la observación detallada de esas propiedades.

Los excipientes farmacéuticos realizan una serie de funciones tan variadas que la selección general que haga de ellos el formulador debe ser cuidadosa, de tal forma que considere para cada ingrediente su utilidad específica y la cantidad requerida para obtenerla, así como su empleo en diversas funciones, de manera que reduzca la cantidad total y el volumen requerido.

D. Optimización de la fórmula

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

Si bien la experimentación inicial sirve para seleccionar el menor número de excipientes posibles, la optimización se puede emplear para conseguir su concentración mínima efectiva, de manera que no solo se consigue optimizar la calidad sino también el costo del producto.^{8,9}

E. Escalamiento y caracterización del proceso

El escalamiento es el incremento del tamaño de lote, en particular el de fabricación, en el que deben cuidarse el no modificar aquellos aspectos que puedan alterar las características del producto entre las que se encuentran: el origen de los componentes de la fórmula, los parámetros del proceso y cambio de equipo.

Los objetivos básicos de los estudios piloto son:

- ✚ Comprobar que el método desarrollado en el laboratorio puede reproducirse a una escala mayor de tamaño
- ✚ Descubrir operaciones que por diferentes razones sean inaplicables en la planta de fabricación
- ✚ Simular, evidenciar y neutralizar posibles fallas y dificultades del proceso a la fórmula
- ✚ Adaptar la fórmula para su producción futura a gran escala
- ✚ Caracterizar al proceso para determinar límites de tolerancia, dentro de los que se conserva la calidad del producto y dentro de los que se optimiza⁸

4. GENERALIDADES SOBRE CREMAS Y EMULSIONES

A. Crema

La crema es una preparación líquida o semisólida que contiene el o los principios activos y aditivos necesarios para obtener una emulsión generalmente aceite en agua con un contenido de agua superior al 20 %. La crema puede ser definida como una emulsión semisólida.¹⁰

a) Componentes de una crema

Los principales componentes de una crema son:

- ✚ Principio activo
- ✚ Agente viscosante
- ✚ Humectante
- ✚ Emulsificante
- ✚ Conservadores
- ✚ Colorantes
- ✚ Antioxidante

b) Ventajas y Desventajas

Ventajas:

- ✚ Fácil aplicación
- ✚ Se pueden usar principios activos insolubles en agua o aceite
- ✚ Fabricación fácil y económica

Desventajas:

- ✚ Son sistemas inestables
- ✚ No existe una buena dosificación
- ✚ La absorción del principio activo depende del tipo de piel ¹³

c) Controles de calidad

- ✚ pH
- ✚ Rancidez
- ✚ Homogeneidad
- ✚ Límites microbianos
- ✚ Penetrabilidad
- ✚ Irritabilidad
- ✚ Tipo de emulsión
- ✚ Variación de peso
- ✚ Uniformidad de contenido ^{11, 12}

B. Emulsiones

La emulsión se define como un sistema heterogéneo generalmente constituido de dos líquidos no miscibles entre sí, en el que la fase dispersa está compuesta de pequeños glóbulos distribuidos en el vehículo en el cual son inmiscibles. La fase dispersa se conoce también como fase interna y el medio de dispersión se conoce como fase externa o continua. Existen emulsiones del tipo agua/aceite o aceite/agua y pueden presentarse como semisólidos o líquidos. El o los principios activos y aditivos pueden estar en la fase externa o interna.¹⁰

El diámetro de las partículas dispersas en las emulsiones varía entre 0,1 μ y 10 μ pero algunas veces puede llegar a ser tan pequeñas como 0.01 μ .¹³

a) Componentes de una emulsión

- ✚ Principio activo
- ✚ Agente Emulsificante
- ✚ Conservadores
- ✚ Antioxidantes
- ✚ Aditivos: color y sabor ¹¹

b) Tipos de emulsión

En función del tipo de dispersión se distinguen los siguientes tipos de emulsiones:

i. Emulsiones de aceite en agua

(O/W). En estas emulsiones hay glóbulos finísimos de aceite dispersos en el agua. Como esta constituye la fase continua, estas emulsiones no dejan brillo graso visible sobre la piel.

ii. Emulsiones de agua en aceite

(W/O). Como el aceite es quien forma la fase continua, formadas las emulsiones de este tipo rechazan el agua.

iii. Emulsiones múltiples

Los sistemas de doble emulsión forman las llamadas emulsiones múltiples, es decir, las combinaciones de W/O/W o O/W/O. Son sistemas de mezclas que reúnen en si las propiedades de ambos. ¹⁴

c) Métodos de Determinación de las emulsiones

i. Prueba de dilución

Este método se basa en que la emulsión O/W puede diluirse con agua y una emulsión W/O con aceite. Cuando se incorpora aceite a una emulsión O/W o agua a una emulsión W/O, el aditivo no se incorporará a la emulsión y la separación es evidente.

ii. Prueba de solubilidad de un colorante

Un colorante soluble en agua se disolverá en la fase acuosa de una emulsión, mientras que un colorante soluble en aceite será captado por la fase oleosa. Así, si el examen macroscópico demuestra que un colorante soluble en agua ha sido captado por la fase continua, estamos en presencia de una emulsión O/W. Si el colorante no ha teñido la fase continua, la prueba se repite usando una pequeña cantidad de un colorante soluble en aceite. La coloración de la fase continua confirma que la emulsión es de tipo W/O.

iii. Prueba de conductividad

Si se intenta hacer pasar corriente a través de una emulsión solo puede detectarse una conductividad cuando la fase externa está formada por agua y las trazas de electrolitos que siempre tiene disuelta. En el caso contrario no pasa corriente pues el aceite o la grasa funcionan como aislantes. De una emulsión en la cual la fase externa es acuosa posee una conductividad mucho mayor que otra cuya fase externa es aceite.^{14,15}

d) Métodos principales de preparación

Las emulsiones pueden prepararse mediante los siguientes métodos principalmente:

i. Adición de la fase interna a la fase externa

Por lo general este es el método más satisfactorio para preparar emulsiones, dado que siempre existe un exceso de fase externa presente que promueve el tipo de emulsión deseada. Si la fase externa es agua y la fase interna aceite, las sustancias hidrosolubles se disuelven en agua y las

sustancias liposolubles se mezclan completamente en el aceite. La mezcla oleosa se agrega en fracciones a la preparación acuosa agitando constantemente.

ii. Adición de la fase externa a la fase interna

Utilizando una emulsión W/O como por ejemplo, el agregado de agua (fase externa) al aceite (fase interna) promueve la formación de una emulsión O/W debido al predominio de la fase oleosa. Después del agregado adicional de agua debe producirse la inversión de la fase para formar una emulsión O/W.

iii. Mezcla de las dos fases después de calentar cada una

Este método se utiliza con ceras u otras sustancias que requieran fusión. Los Agentes Emulsificantes liposolubles, los aceites y las ceras se fusionan y se mezclan completamente. Los componentes hidrosolubles disueltos en agua se calientan a una temperatura ligeramente mayor que la de la fase oleosa. Luego se mezclan las dos fases y se revuelve hasta que la mezcla se enfríe. Por motivos prácticos la solución acuosa se agrega a la mezcla oleosa, aunque ese procedimiento no es imprescindible. Este método se utiliza a menudo en la preparación de ungüentos y cremas.

iv. Adición alterna de las dos fases al agente emulsificante

Si se prepara una emulsión O/W se agrega una fracción de aceite a todos los agentes emulsificantes liposolubles mientras se remueve y luego se agrega una cantidad igual de agua que contiene a todos los agentes emulsificantes hidrosolubles revolviendo hasta que se forme la emulsión. Posteriormente se agregan en forma alternada fracciones de aceite y agua hasta la formación del producto final. Este método se utiliza exitosamente con jabones.^{15, 16}

e) Agente Emulsificante

i. *Propiedades deseables*

Algunas de las propiedades deseables de un agente emulsificante son:

- ✚ Ser tensoactivos para reducir la tensión superficial por debajo de 10 dinas/cm
- ✚ Ser adsorbidos rápidamente, alrededor de las gotitas dispersas, como una película condensada, no adherente que prevendrá la coalescencia
- ✚ Impartir a las gotitas un potencial eléctrico adecuado para asegurar la repulsión mutua
- ✚ Aumentar la viscosidad de la emulsión
- ✚ Ser efectivos en concentraciones razonablemente bajas

No todos los agentes emulsificantes poseen estas propiedades en la misma medida, porque sus propiedades dependen en parte de las propiedades de las dos fases no miscibles en el sistema en particular en consideración.

Tensión de Interfase. Termodinámicamente, todo sistema físico tiende a perder energía cuando se encuentra en un nivel energético superior al de sus alrededores. Por esto al dispersarse, el aceite en pequeños glóbulos para formar una emulsión, las partículas adquieren primero una gran energía superficial, y después siguiendo el principio indicado, tienden a unirse o a coalescer, para así reducir su superficie total y por tanto, disminuir también su energía superficial; siendo ésta la razón de la destrucción espontánea de una emulsión.

El descenso de la tensión de interfase es una de las formas de reducir el aumento de energía libre superficial asociado con la formación de gotitas de una emulsión. Por ejemplo, la adición de un emulsificante que reduzca la tensión superficial γ de 50 a 5 dinas/cm reducirá la energía libre superficial de 7.2 a alrededor de 0.7 cal. En forma similar, si la tensión de interfase se reduce a 0.5 dinas/cm la energía libre superficial original se reduce cien veces menos. Esta reducción puede ayudar a mantener la superficie generada durante el proceso de dispersión.

Formación de película. El principal requisito de un agente emulsificante potencial es que forme fácilmente una película alrededor de cada gotita de material disperso. El propósito principal de esta película -que puede ser una monocapa, una capa múltiple o una colección de pequeñas partículas adsorbidas en la interfase- es formar una barrera que impida la coalescencia de gotitas que entren en contacto unas con otras. Para que la película sea una barrera eficiente, tiene que poseer cierto grado de elasticidad superficial, y no debe adelgazarse ni romperse cuando es presionada entre dos gotitas. Si se rompe tiene que volverse a formar rápidamente.

Concentración del emulsificante. El principal objetivo de un agente emulsificante es formar una película condensada alrededor de las gotitas de la fase dispersa. Una concentración inadecuada servirá poco para prevenir la coalescencia. Un aumento de la concentración de un emulsificante por encima de un nivel óptimo, tampoco se incrementa apreciablemente la estabilidad. En la práctica el objetivo es usar las cantidades mínimas necesarias para producir una emulsión satisfactoria.

ii. Mecanismos de acción

Los agentes emulsificantes desempeñan un papel importante en la emulsificación, ya que no sólo reducen la tensión interfacial y facilitan la formación de una emulsión, sino que también, como consecuencia de su naturaleza química envuelven a las gotitas dispersas con una fuerte y elástica película mono o multimolecular. Así, los agentes emulsificantes pueden clasificarse de acuerdo con la película que forma en la interfase:

a. Películas monomoleculares

Aquellos agentes tensoactivos que son capaces de estabilizar una emulsión lo hacen formando una monocapa de moléculas o iones adsorbidos en la interfase aceite/agua, promoviendo la estabilidad. Las gotitas están rodeadas por una monocapa coherente que impide la coalescencia entre gotitas que se aproximan. Si el Emulsificante que forma la monocapa está ionizado, la presencia de gotitas fuertemente cargadas y que se repelen mutuamente aumenta la estabilidad del sistema. Con agentes tensoactivos no iónicos, las partículas también pueden poseer una carga; esta se origina en la adsorción de un ion o iones específicos de la solución.

b. Películas multimoleculares

Los coloides liófilos hidratados forman películas multimoleculares alrededor de las gotitas del aceite disperso. Estos coloides hidrófilos se adsorben en una interfase, no reducen en grado apreciable la tensión superficial, más bien su eficiencia depende de su capacidad para formar películas multimoleculares fuertes y coherentes. Estas actúan como una cubierta alrededor de cada gotita y las hacen muy resistentes a la coalescencia. Cualquier hidrocóide no adsorbido a la interfase aumenta la viscosidad de la fase acuosa continua; esto aumenta la estabilidad de la emulsión.

c. Películas de partículas sólidas

Las partículas sólidas pequeñas que son humectadas en cierto grado tanto por la fase líquida acuosa, como por la no acuosa actúan como agentes emulsificantes. Si las partículas son demasiado hidrófilas, quedan en la fase acuosa; si son demasiado hidrófobas, se dispersan por completo en la fase oleosa. Un requisito es que las partículas sean pequeñas en relación con las gotitas de la fase dispersa.^{13,14,17}

iii. Clasificación

Los agentes emulsificantes pueden clasificarse en base a la estructura química, sistema que guarda cierta correlación aquel que se basa en el mecanismo de acción. La mayoría de los emulsificantes que forman películas monomoleculares son compuestos orgánicos sintéticos. La mayoría de los que forman películas multimoleculares se obtienen de fuentes naturales y son orgánicos. El tercer grupo está compuesto por partículas sólidas finamente divididas.

De acuerdo con esto, la clasificación adoptada divide a los agentes emulsificantes en sólidos sintéticos, naturales y finamente dispersados. Un cuarto grupo, los materiales auxiliares.

a. Agentes emulsificantes sintéticos.

Este grupo de agentes tensoactivos que actúan como emulsificantes pueden subdividirse en *aniónicos*, *catiónicos* y *no iónicos*, según la carga del tensoactivo.

Aniónicos. En este subgrupo, el ión tensoactivo posee una carga negativa. Los surfactantes aniónicos más habitualmente utilizados son los que contienen iones carboxilato, sulfonatos y sulfatos. Los que contienen iones carboxilatos son conocidos como jabones. Los cationes más comúnmente asociados con los jabones son el potasio, sodio, amonio y la trietanolamina. El grado de solubilidad en agua depende en gran medida de la longitud de la cadena alquílica y de la presencia de dobles ligaduras. Los jabones por ser sales de ácidos débiles están sujetos a hidrólisis cuando se encuentran en soluciones concentradas. Para compensar algunas de las desventajas de los jabones pueden usarse varios sulfonatos de cadena alquílica larga y de alquilo arilo; el ión sulfonato es menos susceptible a la hidrólisis y a la precipitación en presencia de iones multivalentes.

Catiónicos. Las cadenas largas de sales de aminas y las sales de amonio cuaternario se usan con frecuencia como agentes tensoactivos catiónicos. La actividad superficial de este grupo reside en el catión cargado positivamente. Estos compuestos tienen marcadas propiedades bactericidas, esto se debe a que los cationes se adsorben muy fácilmente a la estructura de la membrana celular en forma

inespecífica lo que provoca la lisis celular, es por lo que actúan destruyendo bacterias y hongos. Estas propiedades los hacen convenientes para los productos antiinfecciosos emulsionados, como las lociones y cremas para la piel. El pH de una emulsión preparada con un emulsificante catiónico se encuentra en el rango de 4 a 6. Dado que este intervalo incluye el pH normal de la piel, los emulsificantes catiónicos también son ventajosos en este sentido.

No iónicos. Estos surfactantes no disociados se usan ampliamente como agentes emulsificantes cuando poseen un equilibrio hidrófilo y lipófilo dentro de la molécula. Los emulsificantes no iónicos no son susceptibles a los cambios de pH ni a la presencia de electrólitos. La clase principal de compuestos usados en sistemas farmacéuticos es la de los surfactantes no iónicos debido a sus importantes ventajas en lo que respecta a la compatibilidad, estabilidad y toxicidad potencial. Es conveniente dividir estos compuestos en aquéllos que son relativamente insolubles en agua y aquéllos que son muy solubles en agua. El tipo principal de compuestos que forman este primer grupo está representado por los ácidos grasos de cadena larga y sus derivados insolubles en agua.

Estos incluyen:

- Los alcoholes grasos como el laurel, cetil (16 carbonos) y estearil alcoholes
- Los ésteres de gliceril como los monoglicéridos, los diglicéridos y los triglicéridos naturales
- Los ésteres de ácidos grasos de los alcoholes grasos y otros alcoholes como el propilenglicol, el sorbitán, la sacarosa, y el colesterol
- También se incluyen en esta clase general de compuestos no iónicos insolubles en agua los alcoholes esteroides libres como el colesterol

Para aumentar la solubilidad en agua de estos compuestos y formar el segundo grupo de agentes no iónicos se agregan grupos polioxietileno por medio de uniones éter con uno de sus grupos alcohólicos. Los compuestos más usados son los ésteres de ácidos grasos con polioxietileno sorbitán que se encuentran en formulaciones farmacéuticas de uso externo e interno.

Además de la clasificación de los surfactantes de acuerdo con su porción polar, es útil contar con un método que los categorice de una manera que refleje su actividad de interfase y su capacidad de funcionar como agentes humectantes, emulsificantes, solubilizantes.

Un enfoque de este tipo asigna un número de equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) a cada surfactante. El valor HLB, concebido originalmente para surfactantes no iónicos, es sencillamente el porcentaje de peso del grupo hidrófilo dividido por cinco para reducir la gama de valores. Por lo tanto expresado en moles, una molécula 100 % hidrófila (polietilenglicol) tendrá un valor de 20. Así un aumento en la longitud de la cadena de polioxietileno aumenta la polaridad y por ende el valor HLB; a lo largo de la cadena polar constante un aumento en la longitud de la cadena alquílica o del número de grupos de ácidos grasos disminuye la polaridad y el valor HLB.

La relación es entre HLB y fenómenos como la solubilidad en agua, la tensión de interfase y la constante dieléctrica se han utilizado con estos fines. Aquellos surfactantes con valores mayores de 20 (como el lauril sulfato de sodio) demuestran un comportamiento hidrófilo en exceso de los grupos polioxietileno.

b. Agentes emulsificantes naturales

De los numerosos agentes emulsificantes derivados de fuentes naturales (plantas y animales) se consideran sólo la goma arábiga, la gelatina, la lecitina y el colesterol. Muchos otros materiales naturales son sólo lo suficientemente activos como para funcionar como agentes emulsificantes auxiliares o estabilizadores. Si bien la actividad de superficie de estas sustancias es escasa, el poder emulsificante de estos agentes se logra aumentando la viscosidad de la fase acuosa.

La goma arábiga es, un hidrato de carbono soluble en agua que forma emulsiones O/W. Las soluciones preparadas con goma arábiga son estables en un amplio rango de pH.

La gelatina, una proteína ha sido usada durante muchos años como agente emulsificante. La gelatina llamada tipo A actúa mejor como emulsificante de un pH alrededor de 3, la tipo B se usa mejor con un pH alrededor de 8.

La lecitina es un emulsificante que se obtiene de fuente vegetal (soja) o animal (yema de huevo) y está compuesta por varios fosfolípidos. Con frecuencia las lecitinas que se usan como emulsificante también tienen mezclas de fosfolípidos, como fosfatidilserina, fosfatidilinositol, fosfatidietanolamina y ácido fosfatídico. La lecitina puede ser un Emulsificante excelente de aceites naturales, como soja, maíz. Con estos aceites se pueden formar emulsiones O/W muy estables.

c. Sólidos finamente divididos

Este grupo de emulsificantes forma películas alrededor de las gotitas dispersas y producen emulsiones que tienen una estabilidad física considerable. Los compuestos utilizados con mayor frecuencia en la industria farmacéutica son las arcillas coloidales: bentonita (silicato de aluminio) y veegum (silicato de aluminio magnésico). Estos compuestos son buenos emulsificantes y por lo común se absorben a nivel de la interfase, determinan un aumento en la viscosidad (en general en la fase acuosa) y suelen utilizarse juntamente con surfactantes para la preparación de emulsiones O/W, pero pueden prepararse ambas emulsiones O/W y W/O agregando en primer lugar la arcilla a la fase externa. Estos compuestos se emplean a menudo para uso externa en la forma de lociones o cremas.

d. Agentes emulsificantes auxiliares

Se incluyen compuestos que normalmente son incapaces por sí solos de formar emulsiones estables. Su principal valor es su capacidad de actuar como agentes espesantes que ayudan así a estabilizar la emulsión.^{14, 18}

f) Índice HLB

El índice HLB (Balance hidrofílico – lipofílico) fue introducido por Griffin para la clasificación de sustancias tensoactivas no ionógenas. Puede calcularse de la relación estequiométrica de las partes hidrofílica y lipofílica de la molécula de la sustancia tensoactiva. Es un número sin dimensiones que para sustancias no ionógenas puede estar entre 1 y 20.

Cuanto más lipofílica sea una sustancia anfifílica su índice HLB es menor y cuanto más hidrofílica, su índice HLB aumentará. Por introducción de grupos hidrofílicos en una sustancia tensoactiva no ionógena el valor del índice de HLB aumenta.

A medida que el emulsificante se hace más hidrófilo su solubilidad en agua aumenta y se favorece la formación de una emulsión O/W. A la inversa, las emulsiones W/O se favorecen con los emulsificantes más lipófilos. Esto origina el concepto de que el tipo de emulsión está relacionado con el equilibrio entre tendencias a soluciones lipófilas e hidrófilas de los agentes emulsificantes tensoactivos. La escala que Griffin creó está basada en el equilibrio de estas dos tendencias opuestas.

Los tensoactivos más hidrófilos tienen números HLB altos (más de 10), mientras aquellos con números HLB de 1 a 10 se consideran lipófilos. Los tensoactivos con un equilibrio adecuado de sus afinidades lipófilas e hidrófilas son agentes emulsificantes efectivos dado que se encuentran en la interfase aceite/agua.

Tabla 3. Relación entre los límites HLB y su aplicación a los surfactantes

| Límites HLB | Uso |
|-------------|----------------------------|
| 0-3 | Agentes antiespuma |
| 4-8 | Agentes emulsificantes W/O |
| 7-9 | Agentes humectantes |
| 8-18 | Agentes emulsificantes O/W |
| 13-15 | Detergentes |
| 10-18 | Agentes solubilizantes |

Fuente: Ref 17.


Como se muestra en la tabla 3, si se necesita una emulsión O/W, el formulador debe usar emulsificantes con un HLB dentro del rango de 8-18. Los emulsificantes con valores entre 4 y 6 se consideran cuando se necesita una emulsión W/O.

Davies demostró que el concepto HLB se relaciona con las características de distribución del agente emulsificante entre las dos fases no miscibles. Un emulsificante con un HLB de menos de 7 se disolverá perfectamente en la fase oleosa y favorecerá la formación de una emulsión W/O. Los tensoactivos con valores HLB mayores de 7 se distribuirán a favor de la fase acuosa y promoverán la formación de emulsiones O/W.^{13,14,17}

g) Estabilidad de las emulsiones

La más importante cualidad que debe reunir las formulaciones de uso cosmético y farmacéutico, una vez que han sido preparadas probablemente es su estabilidad. En una emulsión la estabilidad viene caracterizada por la ausencia de coalescencia de la fase interna y la y la formación de crema, junto con el mantenimiento de su buen aspecto, color, olor, y otras propiedades físicas. Algunos investigadores definen la inestabilidad de una emulsión solamente en función de la aglomeración y separación de su fase interna. La formación de crema resultante de la floculación y concentración de los glóbulos de la fase interna no se consideran algunas veces, como indicio de inestabilidad, sin embargo como una emulsión es un sistema dinámico, la floculación y la subsiguiente formación de crema representan un paso previo hacia la completa coalescencia de la fase interna. Además en el caso de las emulsiones farmacéuticas, la formación de crema representa la falta de uniformidad de la distribución del medicamento activo. El buen aspecto de una emulsión se ve afectada por la formación de crema, y por tanto es un motivo de preocupación, para la preparación de emulsiones, tan importante como la completa separación de la fase interna.

La inestabilidad de las emulsiones pueden clasificarse de la siguiente forma:

 Floculación y formación de crema

- ✚ Coalescencia y destrucción de la emulsión
- ✚ Diversas alteraciones físicas y químicas ¹⁹

i. La formación de crema en las emulsiones y la ley de Stokes

La formación de crema es el movimiento hacia arriba de gotitas dispersas con respecto a la fase continua, mientras que la sedimentación, el proceso inverso, es el desplazamiento de las partículas hacia abajo. En cualquier emulsión tiene lugar uno u otro de estos procesos, según las densidades de la fase dispersa y continua. La velocidad a la que una gotita o partícula esférica sedimentan en un líquido es regida por la ley de Stokes: ¹⁴

$$v = \frac{d^2 (\rho - \rho_o) g}{18 \eta_o}$$

en el que la v representa la velocidad de sedimentación o de la formación de crema, d es el diámetro medio de las gotitas dispersas, ρ la densidad de la fase dispersa, ρ_o la de la fase continua, η_o la viscosidad de ésta, y g la aceleración de la gravedad.

Del análisis de esta ecuación se deduce que si la fase dispersa es menos densa que la fase continua, que es lo general en emulsiones O/W, la velocidad de sedimentación será negativa y por tanto se originará la *formación de la crema ascendente*, pero si la fase interna es más pesada que la externa, los glóbulos se sedimentarán, fenómeno observado en las emulsiones W/O, cuya fase interna acuosa es más densa que en la fase continua oleosa y que se suele denominar *formación de crema descendente*. La velocidad de este proceso aumenta con la diferencia existente entre las densidades de las dos fases, con el diámetro de glóbulos, y es inversamente proporcional a las viscosidades de la fase externa. Aumentando la fuerza gravitatoria mediante una centrifuga, se eleva la formación de crema. El factor más importante de este proceso es el diámetro de las gotitas o glóbulos de la fase interna, puesto que aumentando el diámetro de la fase oleosa hasta el doble, la velocidad de formación de crema se hace cuatro veces mayor.

Con el objeto de reducir la velocidad de formación de crema en una emulsión, se puede alterar los factores que intervienen en la ecuación de Stokes, tales como la viscosidad de la fase externa, que puede elevarse sin exceder un límite aceptable de consistencia, añadiendo un agente elevador de la viscosidad. El tamaño de los glóbulos o miscelas puede reducirse por homogenización, constituyendo éste el fundamento de la estabilización frente a la formación de crema. Cuando las partículas presentan un tamaño inferior a $5\ \mu$, surge el movimiento Browniano (movimiento en zigzag continuo sin orden ni concierto, producido por el bombardeo real de las partículas por las moléculas del medio) que a la temperatura ambiente, ejerce una influencia en el diámetro de las partículas. El movimiento Browniano aumenta la probabilidad de colisiones entre partículas tal que hace que las partículas se sedimenten, o se forme la crema, más lentamente que lo predicho por la ley de Stokes^{17,19}

ii. Ruptura de las emulsiones

La formación de crema de las emulsiones es un proceso reversible e indeseable, no necesariamente son el resultado de la ruptura de la emulsión por que las gotitas dispersas pueden retener su individualidad. A partir de una emulsión en la que se ha formado la crema, los coágulos de ésta pueden fácilmente ser redispersados por agitación y así alcanzar de nuevo una mezcla uniforme, debido a que todavía los glóbulos de aceite están rodeados de una cubierta de agente emulsificante. Pero cuando ha tenido lugar a la ruptura de la emulsión, no es posible volver a aquélla por simple mezcla de las dos fases, debido a que la película que envolvía a las partículas de aceite ha sido destruida, y éstas tenderán a la coalescencia; resultando un proceso irreversible. La coalescencia, es la fusión completa de las gotitas, originan un descenso del número de gotitas y finalmente la separación de las dos fases no miscibles.

A continuación se consideran los factores más importantes que ocasionan la inestabilidad de las emulsiones por ruptura.

La disminución del tamaño de las partículas dispersas no conduce siempre a un aumento de la estabilidad, sino más bien existe, para cada sistema particular, un grado óptimo de dispersión para el cual la estabilidad es máxima. Como en el caso de las partículas sólidas, si la dispersión no es

uniforme, las más pequeñas son englobadas entre las más grandes, surgiendo importantes fuerzas de cohesión que dan origen fácilmente a la coalescencia de la fase interna., de acuerdo con esto, tiene mayor estabilidad, aunque sea moderadamente grosera, *una dispersión* cuando posea un *tamaño uniforme de las partículas dispersas*. La *viscosidad* en sí, no es un factor determinante en la estabilidad, pero, las emulsiones viscosas son más estables que las fluidas debido a que esta propiedad retarda la floculación y a la coalescencia. La viscosidad desempeña solo un pequeño papel en el aumento de la estabilidad de las emulsiones O/W; una viscosidad óptima más bien que alta es la necesaria para aumentar la estabilidad.

El factor de mayor influencia sobre la estabilización de una emulsión se encuentra en la *propiedades físicas de la película interfacial del emulsificante*, ya que para que dicha película sea eficaz debe ser, al mismo tiempo, fuerte y elástica y además debe formarse con rapidez durante la emulsificación. Un buen emulsificante o combinación de emulsificantes, dan origen a un descenso preliminar de la tensión interfacial, produciendo pequeños glóbulos uniformes y formando rápidamente una película que proteja a estos glóbulos de su reagrupación durante el proceso de emulsificación, y después de un período de días o semanas, la película va tomando, poco a poco mayor consistencia.¹³

La coalescencia depende de las propiedades estructurales de la película de interfase. La *combinación de Emulsificantes* produce mayor estabilidad de las emulsiones que si se agrega uno solo; combinaciones apropiadas de surfactantes forman una capa compleja densamente empaquetada en la interfase aceite- agua. De la mezcla de capas de Emulsificantes se genera un efecto benéfico adicional que es el aumento de la viscosidad de la capa emulsificante interfacial y esto incrementa la estabilidad de las emulsiones porque se inhibe el adelgazamiento de la capa en los puntos de contacto entre gotas. Otra explicación sugiere que la mezcla adecuada de surfactantes provee mayor elasticidad a la capa interfacial, lo que aporta mayor resistencia a la ruptura por colisión de gotas de la emulsión.¹⁴

iii. Inversión de fase

La inversión de fase es el cambio de tipo de emulsión de O/W a W/O o viceversa, y constituye un fenómeno de gran importancia tanto en la preparación como en la estabilización de las emulsiones. A veces la inversión puede ser producida por el agregado de un electrólito o por cambios en la relación fase-volumen. Por ejemplo, una emulsión O/W con estearato de sodio como emulsificante puede invertirse por el agregado de cloruro de calcio porque el estearato de calcio que se forma es un emulsificante lipófilo y favorecerá la formación de un producto W/O. La inversión puede verse con frecuencia cuando una emulsión, preparada por calentamiento y mezclando las dos fases, se enfría. Esto se debe principalmente a los cambios de solubilidades de los agentes emulsificantes que dependen de la temperatura. Se ha demostrado que la temperatura de inversión de fase de los tensoactivos no iónicos es influida por el valor de HLB del tensoactivo. Cuanto más alto es el valor de la temperatura mayor es la resistencia de la inversión. Además el fenómeno podría ser minimizado utilizando el Emulsificante apropiado en concentración adecuada. Siempre que sea posible el volumen de la fase dispersa no debe exceder el 50 % del volumen total de la emulsión.

La inversión de fase puede ocasionarse alterando la razón volumen – fase, así para la preparación de emulsificantes O/W se puede mezclar el emulsificante O/W en la fase oleosa y después añadir una pequeña cantidad de agua, como el volumen de agua es pequeño en comparación con el del aceite, aquella se dispersa por agitación, incluso aunque el Emulsificante, con frecuencia tiende a formar un sistema aceite en agua, cuando se va añadiendo poco a poco, más agua se alcanza gradualmente el punto de inversión, y entonces el agua y el emulsificante envuelven al aceite en forma de pequeños glóbulos lográndose así la emulsión O/W deseada.^{12,13,14,}

5. CREMA EMOLIENTE

Los productos cosméticos, o simplemente cosméticos, son los medios técnicos adecuados para el mantenimiento y perfeccionamiento de la estética del cuerpo humano.¹

Se puede definir al cosmético como toda sustancia que se aplica en la parte externa del cuerpo para realzar su belleza.¹

En el contexto de los cosméticos, el término crema significa una emulsión sólida o semisólida.

Las cremas emolientes contienen un porcentaje bastante relevante de cuerpos grasos suavizantes y se emplean para prevenir o aliviar la sequedad de la piel o para protegerla.⁵

El concepto general de la emolencia es impartir suavidad y sensación general de bienestar a la piel, como se comprueba por el tacto. La función principal de un emoliente es corregir la piel seca asociada con daño actínico y envejecimiento. Los emolientes tradicionales también alisan el perfil superficial de la piel, hinchando los corneocitos individuales y suavizando y disminuyendo las arrugas faciales, la causa es sencillamente la hidratación ocasionada por el efecto oclusivo de los emolientes,¹² el cual consiste en reducir la velocidad de la pérdida transepidérmica de agua a través de piel envejecida o dañada, o proteger, además, la piel sana de los efectos fuertemente desecantes del ambiente.

La oclusión de la piel por este mecanismo origina una inmediata disminución de la velocidad de pérdida de agua a través de la epidermis al proporcionar un estrato córneo más hidratado haciéndolo más suave y flexible. Con esta finalidad se pueden emplear muchas sustancias oclusivas, no permeables al agua, entre ellas aceites minerales y vegetales, lanolina y siliconas.

Entre las emolientes hidrosolubles más populares están la glicerina, el sorbitol, el propilenglicol, y varios derivados etoxilados de lípidos. Los emolientes liposolubles incluyen aceites hidrocarburos y ceras, aceites de silicona, aceites vegetales y grasas, ácidos y alcoholes grasos, junto con éteres de alcoholes grasos. La elección está determinada por preferencia personal, datos de irritación

potencial de la piel, grado grasiento y apariencia visual de la película residual de la piel, precio y disponibilidad.

Los aceites minerales y aceites de silicona no desaparecen muy rápidamente de la piel cuando se utiliza en cierta cantidad y por consiguiente son útiles en cremas de noche y limpiadoras y de protección.⁵

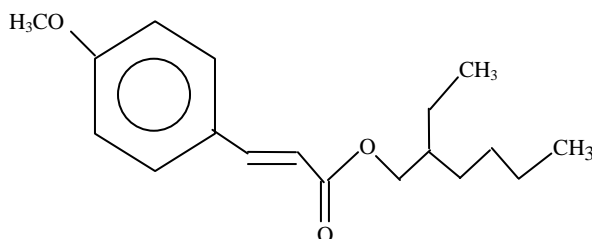
6. OCTIL METOXICINAMATO

Nombre químico: 2-etilhexil-p-metoxicinamato; Octil Methoxicinamato.

Sinónimo: Parsol MCX, Eusolex 2292.

Fórmula condensada: C₁₈ H₂₆O₃

P. M. = 290.4 g/mol



Descripción: líquido incoloro hasta débilmente amarillento

Olor: prácticamente inodoro

Índice de refracción: n_{20/D}: 1.542-1.548

Densidad: d_{25/25}: 1.007-1.013

Índice de acidez: menor a 1.0

Contenido de agua: menor a 0.2 %

Temperatura de ebullición: 198-200°C a 3 mm de Hg

Límites microbianos: < 100 UFC, ausencia de patógenos

Valoración (CLAR): 98 % mínimo

Usos: Filtro UV-B; debido a su poca solubilidad en agua, este filtro se utiliza de modo ideal para la formulación de protectores de luz resistentes al agua.

Tabla 4. Solubilidad (g en 100 ml/25 °C) del Octil Metoxicinamato

| | |
|----------------------------|-----------|
| Etanol al 95 % | Miscible |
| Etanol al 75 % | 3.0 |
| Etanol al 50 % | 0.1 |
| Isopropanol al 99 % | Miscible |
| Propilenoglicol | 1.0 |
| Glicerina | Insoluble |
| Dipropilenoglicol | 50.0 |
| Octil dodecanol | Miscible |
| Aceite mineral | Miscible |
| Aceite de cacahuete | 50.0 |
| Aceite de almendras dulces | Miscible |
| Aceite de oliva | Miscible |
| Isopropil miristato | Miscible |
| Ciclometicona | Miscible |

Fuente: Ref 6

Compatibilidad: Compatible con excipientes no acuosos de uso común. Puede producirse una ligera coloración amarilla si se expone a la luz del día en botellas de vidrio blanco.

Conservación: Almacenar en envases herméticamente cerrados protegidos de la luz

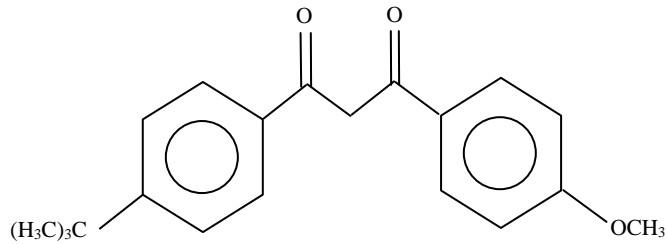
7. BUTIL METOXIDIBENZOILMETANO

Nombre químico: 4-t- butil-4-metoxi-dibenzoilmetano; Butil metoxidibenzoilmetano.

Sinónimo: Eusolex 9020

Fórmula condensada: C₂₀H₂₂O₃

P. M. = 310.4 g/mol



Descripción: Polvo cristalino casi blanco hasta blanco amarillento

Olor: Débil olor característico

Punto de fusión: 81-86 °C

Limites microbianos: < 100 UFC, ningún patógeno

Valoración: (CLAR) 95 % mínimo

Usos: Filtro UV

Solubilidad:

Tabla 5. Solubilidad (%) del Butil metoxidibenzoilmetano

| | |
|---------------------|-------------------------|
| Aceite de parafina | 1.0 |
| Isopropilmiristato | 6.0 |
| Isopropiladipato | 14.0 |
| Isopropilestearato | 12.0 |
| Aceite de almendras | 2.0 |
| Etanol 96 % | 2.0 |
| Isopropanol | 2.0 |
| Octil dodecanol | 4.0 |
| Propilenglicol | 0.2 |
| Glicerina | 0.1 |
| Agua | Prácticamente Insoluble |

Fuente: Ref 6

Compatibilidad: Incompatible con Formaldehído y/o conservadores que liberan formaldehído. Desarrolla un color amarillo brillante cuando se formula con Ácido Para Aminobenzóico (PABA) y ésteres de PABA.

Conservación: Almacenar en envases herméticamente cerrados protegidos de la luz.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los rayos solares son una fuente de vida para la mayoría de los organismos existentes en la tierra; sin embargo una exposición prolongada a éstos es capaz de provocar serios daños, a la piel, y en el DNA.

Algunos de los problemas van desde enrojecimiento de la epidermis, hasta la urticaria, eritemas, envejecimiento prematuro y cáncer. Existen diversas clases de rayos solares que son clasificados de acuerdo a su longitud de onda: UVC, UVB, UVA e IR (Ultravioleta C, B, A, e Infrarrojos). La radiación UV es de la más dañinas, la cual puede ocasionar alteraciones genéticas o mutaciones en las células.

A pesar de que nuestro planeta cuenta con una capa de ozono, la cual sirve para proteger a los seres humanos de dichos rayos luminosos, hoy en día se ha estado destruyendo; por lo tanto es necesario emplear algún producto especial para mantener la salud de la piel y en consecuencia de todo el cuerpo humano.

Dada la importancia de estos efectos secundarios provocados por el sol sobre la piel, hoy en día mucha gente ha buscado cierto grado de protección, por eso se han elaborado productos que contienen filtros de protección solar con diferentes niveles de eficacia, que varían de acuerdo con el denominado Factor de Protección Solar (FPS), en donde el filtro deberá impedir la formación de eritemas cutáneos así como la protección de la piel de las radiaciones ultravioleta (UV-A UV-B) y por ende ayudar a prevenir el envejecimiento prematuro y el desarrollo de cáncer en la piel. Sin embargo la eficacia de un protector solar lo da la clase de filtros seleccionados, su concentración y la resistencia al agua que permita prolongar la acción protectora antisolar. Es por esta razón que se pensó elaborar una crema emoliente que contenga una combinación de dos filtros solares como lo son Octyl Metoxicinamato y Butil metoxidibenzoilmetano ya que dan un amplio espectro que

absorben y protegen contra las radiaciones UV-A y UV-B con el fin de reducir el riesgo de las lesiones sobre la piel por exposición al sol; y que además impartan suavidad y sensación general de bienestar así como la disminución de las arrugas faciales. Además se le incorporará un excipiente de naturaleza silicónica debido a sus múltiples ventajas, tales como buena extensibilidad, ligero efecto oclusivo, mejoran las características organolépticas, son hipoalergénicas, aumentan la eficacia prolongando la acción protectora antisolar.

Hoy en día ya existen en el mercado materias primas que con un solo filtro solar protegen contra las radiaciones UV-A y UV-B, sin embargo dan FPS bajos.

La crema desarrollada además de contar con todos los beneficios ya señalados con anterioridad nos da un FPS más alto y comparada con las que existen en el mercado se pretende que sea una crema base para que posteriormente se le pueda incorporar un principio activo y de esta manera se obtenga efecto de protección y acción terapéutica para la piel.

Sin embargo a pesar de que se han reportado casos aislados de dermatitis por fotocontacto (en una persona en un estudio de caso)²⁰ debido a isopropil y butil metoxi dibenzoilmetanos, son más los beneficios que las desventajas que éstos proporcionan.

IV. OBJETIVOS

1. Objetivo general

- Realizar los estudios de preformulación y formulación de una crema emoliente con una mezcla de filtros solares que permitan prevenir las lesiones de la piel debidas a la exposición al sol así como impartir suavidad y sensación de bienestar.

2. Objetivos específicos

- Recopilar la información bibliográfica necesaria para el mejor conocimiento de las sustancias activas (Octil Metoxicinamato y Butil metoxidibenzoilmetano)
- Realizar la caracterización fisicoquímica de los filtros solares
- Determinar la estabilidad de los filtros solares a diferentes condiciones de luz y temperatura
- Realizar los estudios de compatibilidad de los filtros solares con los excipientes seleccionados para la crema
- Evaluar los resultados obtenidos en la preformulación para proponer y desarrollar formulaciones y el proceso de manufactura más adecuado
- Realizar los controles de calidad requeridos a la formulación propuesta
- Realizar los estudios de ciclaje térmico a la formulación propuesta
- Seleccionar la formulación final

V. HIPOTESIS













Con los estudios de Preformulación y Formulación apoyados en una buena investigación bibliográfica se podrá obtener una crema con una mezcla de filtros solares que sea química y físicamente estable que permita prevenir y proteger las lesiones de la piel provocados por la radiación UV.

VI. MATERIALES

1. Material

- ✚ Agitador Magnético
- ✚ Espátula
- ✚ Agitador de vidrio
- ✚ Frascos viales transparentes con capacidad de 10 mL con tapón de goma
- ✚ Frascos viales color ámbar con capacidad de 10 mL con tapa de rosca
- ✚ Pipetas graduadas con capacidad de 1, 5 y 10 mL
- ✚ Cromatoplaaca 15X15
- ✚ Vasos de precipitados con capacidad de 25, 50, 100, 150, 250 y 500 mL
- ✚ Tubos capilares
- ✚ Bureta con capacidad 25 mL
- ✚ Probeta con capacidad de 25, 50 y 250 mL
- ✚ Matraces volumétricos con capacidad de 10, 25 y 50 mL
- ✚ Termómetro con un rango de temperatura de -10 a 150 °C
- ✚ Porta objetos
- ✚ Papel Filtro
- ✚ Papel Glasinne
- ✚ Papel parafilm
- ✚ Tubos de Ensaye con tapa de rosca
- ✚ Vasos de acero inoxidable con capacidad de 500 y 1000 mL
- ✚ Picnómetro para semisólidos con capacidad de 25 mL
- ✚ Cámara de Elusión
- ✚ Soporte universal
- ✚ Anillo Metálico
















2. Equipo

| | MARCA |
|--|----------------------|
|  Balanza Analítica Digital | OHAUS |
|  Balanza Granataria | Mettler PC 2000 |
|  Cámara de Luz Blanca | |
|  Estufa | RIOSSA |
|  Estufa de Estabilidad de 20 °C y 40 °C | CAISA INC.2.4.2 T.R |
|  Espectrofotómetro UV/VIS LAMBDA 2 | PERKIN-ELMER |
|  Lámpara UV (366-254 nm) | CAMAG UV-Betracher |
|  Mezcladora | Taurus |
|  Microscopio óptico | Russbach |
|  Placa de agitación magnética y calentamiento | Barnstaad Thermolune |
|  Potenciómetro | COLE-PALMER |
|  Refrigerador | Kelvinator |

3. Reactivos**PUREZA**

| | |
|--|-----------------|
| Agua destilada | |
| Acetato de Etilo | Grado Analítico |
| Ácido Clorhídrico | Grado Analítico |
| Alcohol Etilico | Grado Analítico |
| Azul de Metileno | Grado (S.I.) |
| Biftalato de potasio | Grado Analítico |
| Cloroformo | Grado Analítico |
| Fenofaleína Solución Indicadora | (S.I.) |
| Hexano | Grado Analítico |
| Hidróxido de sodio | Grado Analítico |
| Peróxido de Hidrógeno | |
| Sílica Gel 60 GF ₂₅₄ (para cromatografía capa fina) | |
| Solución reguladora pH 4 y 7 | |
| Zinc | |

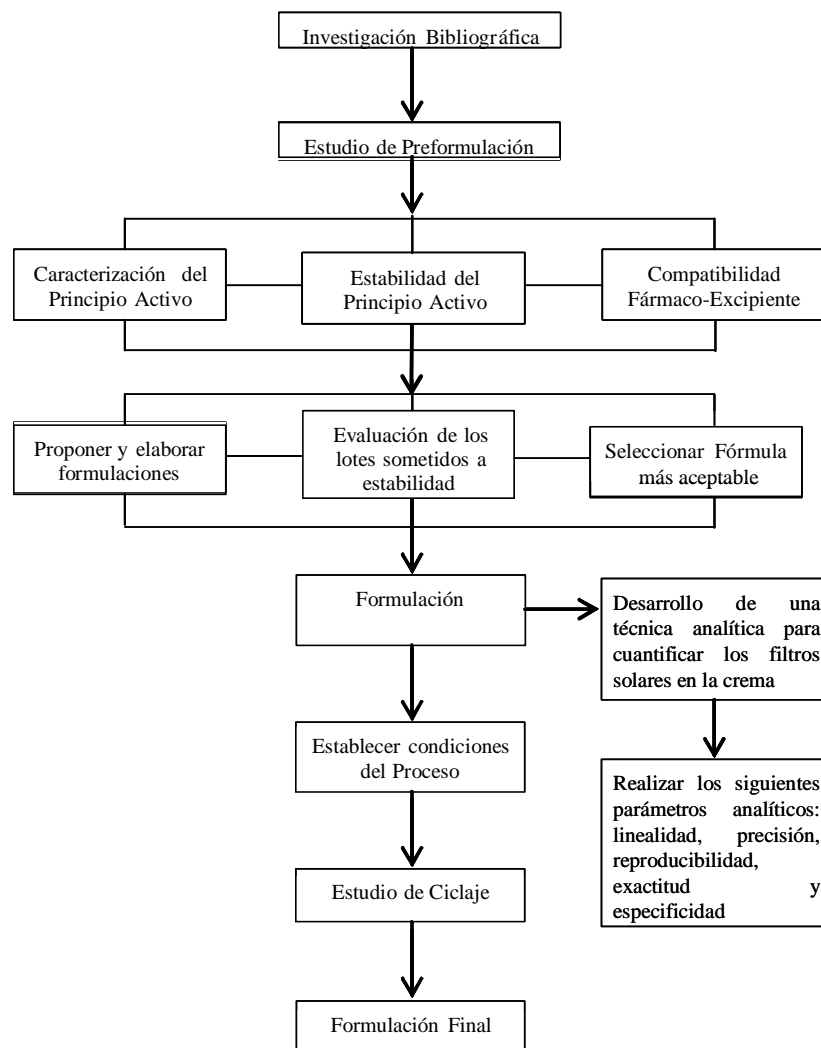
4. Materias primas**PUREZA**

| | |
|---|--------------------|
|  Aceite de Almendras | Grado Farmacéutico |
|  Ácido Esteárico (Ácido octadecanoico) | Grado Farmacéutico |
|  Butil Metoxidibenzolimetano | Grado Farmacéutico |
|  Cera de Abeja amarilla | Grado Farmacéutico |
|  Ciclometicona (Ciclopentasiloxona) | Grado Farmacéutico |
|  Dimeticona (Polidimetilsilaxona) | Grado Farmacéutico |
|  Germall (Imidurea) | Grado Farmacéutico |
|  Glicerina (Propano-1,2,3-triol) | Grado Farmacéutico |
|  Lanolina anhidra | Grado Farmacéutico |
|  Nipagín (Etilparabeno) | Grado Farmacéutico |
|  Octil Metoxicinamato | Grado Farmacéutico |
|  Polawax (Cera aniónica emulsificada) | Grado farmacéutico |
|  Polietilenglicol | Grado farmacéutico |
|  Propilenglicol | Grado farmacéutico |
|  Trietanolamina (2,2,2-Nitrilotrietanal) | Grado farmacéutico |

VII. METODOLOGÍA

La metodología general que se siguió para desarrollar este proyecto se muestra en el siguiente diagrama:

▪ FIG. 1 DIAGRAMA DE FLUJO DE LA METODOLOGÍA GENERAL






1. Investigación bibliográfica

Realizar una revisión bibliográfica que proporcione la información fundamental para los estudios de preformulación y formulación de una crema emoliente con filtro solar; propiedades fisicoquímicas de los filtros solares Octil Metoxicinamato y Butil metoxidibenzoilmetano; de los componentes de la formulación, así como de los temas que fundamentaron el trabajo experimental.

2. Preformulación

a) *Caracterización fisicoquímica del principio activo*

En este punto se caracterizaron las siguientes pruebas fisicoquímicas de las sustancias activas (Octil Metoxicinamato y Butil Metoxidibenzoilmetano). Se llevaron a cabo experimentalmente de acuerdo a las siguientes técnicas:

-  Descripción. Para las dos sustancias activas (Octil Metoxicinamato y Butil Metoxidibenzoilmetano) se llevó a cabo por observación visual y olfativamente definir su olor.¹¹
-  Solubilidad. Para las dos sustancias activas la prueba se realiza a 25 °C en la cual se tiene una parte de Octil Metoxicinamato y una parte de Butil Metoxidibenzoilmetano en un volumen determinado c/u respectivamente de acuerdo a la tabla 4 y tabla 5; se expresa en términos de cantidad aproximada en volumen de un disolvente por una parte de sustancia.¹⁰
-  Densidad. Para el Octil Metoxicinamato Calibrar el picnómetro para líquidos: Lavar y secar el picnómetro; ensamblarlo y pesarlo en una balanza analítica, registrar el peso en gramos hasta la cuarta cifra decimal. Posteriormente llenar con agua destilada y colocar el tapón esmerilado dejando escurrir el exceso. Ajustar la temperatura a 25°C en baño María secar perfectamente y pesar. Realizar el mismo procedimiento sustituyendo el agua por el Octil

Metixicinamato. Para obtener la densidad se divide el peso de la muestra entre el peso del agua ambas a 25 °C.¹⁰

Índice de acidez. Para el Octil Metoxicinamato. En un matraz erlenmeyer disolver alrededor de 10g de Octil Metoxicinamato en 30 mL de una mezcla de volúmenes iguales de etanol-éter (5 mL : 5 mL) previamente neutralizados a la fenoftaleína. Agregar 1 mL de solución indicadora de fenoftaleína y valorar con solución de hidróxido de potasio 0.1 N hasta que después de la adición, la solución permanezca ligeramente rosa con agitación constante. Calcular el Índice por medio de la siguiente fórmula: $IA = 5.61(V/m)$; en donde AI es el índice de acidez de la muestra; V los mililitros de la solución de KOH 0.1 N usados en la valoración; 5.61 es el mili equivalente de la solución de KOH 0.1 N; m es el peso en gramos de la muestra tomada.¹⁰

Temperatura de fusión Butil Metoxidibenzoilmetano. Colocar sobre un cubre objetos una pequeña cantidad de Butil Metoxidibenzoilmetano materia prima, cubrirla con otro cubre objetos y ajustarlos al equipo Fisher Johns. Observar y registrar el intervalo de temperatura al cual funde.

b) Degradación del principio activo

Degradación del principio activo: colocar aproximadamente 50 mg de c/u de los filtros a estudiar en proporción 1:1 en tubos de ensaye. Adicionar a humedecer con 5 mL de cada uno de los reactivos que se encuentran en la tabla 6 y someterlos a reacciones degradativas (en medio acuoso) por 3 a 4 horas a una temperatura de 70 – 80 °C en baño María.

Para realizar el seguimiento de la estabilidad utilizar el método de Cromatografía en Capa Fina (C.C.F.) siguiente:

Utilizar como fase móvil el sistema cloroformo:hexano (proporción 0.5:1.0) y como fase estacionaria Sílica gel.

Disolver aproximadamente 10 mg de sustancia de referencia de la sustancia activa en etanol. Posteriormente aplicar las muestras y la solución de referencia en la placa, en carriles separados, y se colocaron en la fase móvil.

Dejar correr una distancia considerable, secar y revelar la placa con luz UV. Determinar el Rf (Relación al frente) mediante la siguiente fórmula:

$$R_f = \frac{\text{Distancia recorrida por un compuesto desde el origen}}{\text{Distancia recorrida por el frente de la fase móvil}}$$

Reportar si la muestra es estable, es decir si no reportó algún cambio físico en algunas de las condiciones sometidas y además si el valor de Rf de las muestras corresponde con el Rf de la solución de referencia.³¹

Tabla 6. Condiciones de degradación del principio activo

| | CONDICIONES DE PRUEBA |
|-----------------------------|---|
| Octil Metoxicinamato | HCl 10% a 70-80 °C por 3-4 hrs. |
| + | NaOH 10% a 70-80 °C por 3-4 hrs. |
| Butil Metoxidibenzoilmetano | H ₂ O ₂ al 35 % a 70-80 °C por 3-4 hrs. |
| | HCl/Zn ^o 10% a 70-80 °C por 3-4 hrs. |

Fuente: Ref. 31

c) Estabilidad del principio activo

Los estudios de estabilidad de los filtros solares se llevaron a cabo bajo condiciones de temperatura de 20 °C, 40 °C y luz blanca por 90 días; y en combinación de las dos.

Estudio de estabilidad a temperatura. Pesar aproximadamente 100 mg de Octil Metoxicinamato y 100 mg de Butil Metoxidibenzoilmetano (proporción 1:1) Colocar la mezcla de filtros solares en frascos viales color ámbar previamente identificados y posteriormente en una estufa someterlos a temperatura de 20 °C y 40 °C.

Estudio de estabilidad a la Luz blanca. Pesar aproximadamente 100 mg de Octil Metoxicinamato y 100 mg de Butil Metoxidibenzoilmetano (proporción 1:1) Colocar la mezcla de filtros solares en frascos viales color ámbar y posteriormente someterlos a una cámara de luz blanca.

- a. Tomar muestras a los 7, 15, 30, 45, 60, y 90 días.
- b. Para realizar el seguimiento de la estabilidad utilizar el método de C.C.F. siguiente:

Utilizar como fase móvil el sistema cloroformo: hexano (en proporciones 0.5:1) y como fase estacionaria Sílica gel de 0.2 cm de espesor.

Disolver aproximadamente 10 mg de sustancia de referencia de la sustancia activa en etanol. Aplicar las muestras y la solución de referencia en la placa, en carriles separados, y colocarlos en la fase móvil.

Dejar correr una distancia considerable, secar y revelar la placa con luz U.V. a 254 nm.

Determinar el Rf (Relación al frente) mediante la siguiente fórmula:

$$R.f. = \frac{\text{Distancia recorrida por un compuesto desde el origen}}{\text{Distancia recorrida por el frente de la fase móvil}}$$

Reportar si la muestra es estable, es decir si no reportó algún cambio físico en algunas de las condiciones sometidas y además si el valor de Rf de las muestras corresponde con el Rf de la solución de referencia .^{10,8,32}

Tabla 7. Condiciones para la prueba de estabilidad de los filtros solares

| TIEMPO DE ANÁLISIS | CONDICIÓN | MUESTREO (Días) |
|---------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 90 días | Temperatura 20°C y 40°C | 7,15,30,45,60,90 |
| 90 días | Luz Blanca | 7,15,30,45,60,90 |

d) Compatibilidad fármaco-excipiente

- a. Pesar cantidades con una proporción 1:1 de fármaco-excipiente (Mezcla de filtros solares mas excipientes) y colocarlas en frascos viales previamente identificados y someter a condiciones de luz blanca y temperatura de 20°C y 40 °C por 90 días.
- b. Tomar muestras al día 7 y posteriormente cada 15 días.
- c. Para observar las posibles degradaciones analizar las muestras por cromatografía en capa fina. Utilizar placas de sílica gel de 0.2 cm de espesor como fase estacionaria. Seguir el método descrito para la estabilidad del principio activo.¹⁰

Tabla 8. Realizar las pruebas de compatibilidad fármaco-excipiente de acuerdo a lo sig:

| SUSTANCIA ACTIVA | EXCIPIENTES | PROPORCION |
|--|--|------------|
| Octil Metoxicinamato + Butil Metoxidibenzoilmetano | Cera aniónica emulsificada (Polawax) | 1:1 |
| | Ácido octadecanoico (Ácido esteárico) | 1:1 |
| | Lanolina anhidra | 1:1 |
| | Cera de abeja amarilla | 1:1 |
| | Polidimetilsilaxona (Dimeticona) | 1:1 |
| | Ciclopentasilaxona (Ciclometicona) | 1:1 |
| | Propano-1,2,3-triol (Glicerina) | 1:1 |
| | Polioxietilen glicol (Polietilenglicol) | 1:1 |
| | 2,2,2-Nitriлотrietanal (Trietanolamina) | 1:1 |
| | Etil-4- hidroxibenzoato (Nipagín) | 1:1 |
| | Imidazolidinil urea (Germall) | 1:1 |
| | Butilhidroxitolueno | 1:1 |

3. Formulaci3n

Tomando como apoyo los resultados obtenidos de la preformulaci3n, se eligieron los excipientes que resultaron ser compatibles con los filtros solares y se propusieron formulaciones tentativas de una crema base.

Tabla 9. Excipientes utilizados en el desarrollo de la formulaci3n

| FUNCION | EXCIPIENTE |
|----------------------------|---------------------|
| Emulsificante | Polawax |
| Emulsificante | Ac. Esteárico |
| Viscosante | Cera de abeja |
| Emulsificante y Humectante | Lanolina |
| Agente Emulsificante | Trietanolamina |
| Humectante | Polietilenglicol |
| Humectante, Emoliente | Glicerina |
| Humectante, Emoliente | Dimeticona |
| Humectante, Emoliente | Ciclometicona |
| Conservador | Nipagin |
| Conservador | Germall |
| Antioxidante | Butilhidroxitolueno |

Se propusieron 10 formulaciones tentativas de una crema base a nivel piloto de 100 g, las que dieron mejores resultados fueron cuatro como se muestran en la tabla 10.

Tabla 10. Formulaciones de una crema base

| COMPONENTE | FORMULACIÓN 1 | FORMULACIÓN 2 | FORMULACIÓN 3 | FORMULACIÓN 4 |
|------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Ácido esteárico | --- | ✓ | ✓ | ✓ |
| Trietanolamina | --- | ✓ | ✓ | ✓ |
| Polawax | ✓ | ✓ | --- | ✓ |
| Lanolina | ✓ | --- | ✓ | ✓ |
| Cera de Abeja | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Glicerina | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Polietilenglicol | --- | --- | --- | --- |
| Nipagín | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Germall | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| BHT | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Agua destilada | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |

✓ Sustancias adicionadas

--- Sustancias omitidas

Se fabricaron y evaluaron de acuerdo a sus especificaciones. Los resultados se describen en la tabla 24 página 83.

De las formulaciones tentativas se seleccionó la formulación 4, la cual se tomó como base para fabricar nuevamente lotes de 100 g adicionando compuestos silicónicos y evaluando también el tipo de humectante y viscosante por medio de controles de calidad, con el fin de mejorar las características organolépticas y seleccionar la de mejor apariencia y textura.

Tabla 11. Formulación 4 a las cuales se incorporó las siliconas y se modificó el agente humectante y viscosante.

| COMPONENTE | FORMULACION A | FORMULACION B | FORMULACION C | FORMULACION D |
|--------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Ácido esteárico | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Trietanolamina | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Polawax | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Lanolina | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Cera de Abeja | ✓ | ✓ | --- | --- |
| Glicerina | ✓ | --- | ✓ | --- |
| Polietilenglicol | --- | ✓ | --- | ✓ |
| Nipagín | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Ciclometicona/Dimeticona | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| BHT | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Agua destilada | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |

En base a los resultados obtenidos en las pruebas de controles de calidad se seleccionó la formulación C a la cual se modificó la concentración del Agente Emulsificante. Fabricando lotes de 100 g.

Tabla 12. Formulación de las cremas emolientes con variaciones en la concentración del agente Emulsificante.

| COMPONENTE | FORMULACION 4E % | FORMULACION 4F % | FORMULACION 4G % | FORMULACION 4H % |
|-----------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Ácido esteárico | 6.5 | 6.0 | 8.5 | 8.5 |
| Trietanolamina | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| Polawax | 3.0 | 6.0 | 3.5 | 3.0 |
| Lanolina | 6.5 | 4.5 | 3.5 | 4.5 |
| Glicerina | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| Nipagín | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| Ciclometicona | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 |
| Dimeticona | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 |
| BHT | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 |
| Agua destilada | c.b.p. | c.b.p. | c.b.p. | c.b.p. |

A estas formulaciones se les evaluó nuevamente por medio de los controles de calidad, seleccionando el lote H.

Con la formulación aceptada se fabricaron y evaluaron tres lotes que contenían las sustancias activas a una concentración que se envió a un estudio de tercería para determinar el FPS obteniéndose un factor de protección solar de 11. Posteriormente se sometió a un estudio de ciclaje de 48X48 a condiciones drásticas de temperatura 4, 20, 40°C; obteniendo de esta manera la formulación final ante la presencia de la sustancia activa con una concentración fija, una mejor, apariencia y una mejor estabilidad y cumpliendo las especificaciones establecidas para la crema como producto a granel.

Con la formulación final se procedió a establecer las condiciones de proceso para su elaboración controlando las siguientes variables: Temperatura, velocidad de Mezclado y tiempo de mezclado, tomando como variable crítica de respuesta la homogeneidad de la crema con base a la sustancia activa.

a) Procedimiento general de fabricación de la crema emoliente con filtros solares

A. FASE OLEOSA

1. En un vaso de precipitados adicionar _____ de Polawax y _____ de Lanolina, calentar a 70 °C.
2. Colocar _____ de Ácido esteárico en un vaso de precipitados y calentar hasta fundirse.
3. Adicionar _____ de Octil Metoxicinamato y _____ de Butil metoxidibenzoilmetano en el paso (1) con agitación constante.

B. FASE ACUOSA

4. Para la fase acuosa colocar _____ de Agua, _____ de Trietanolamina, _____ de Nipagín, _____ de Polietilenglicol en un vaso de precipitados y calentar a 75 °C con agitación constante.
5. Adicionar la fase oleosa a la fase acuosa (A en B) con agitación continua.
6. Adicionar el Ácido esteárico y _____ de las Siliconas (Ciclometicona y Dimeticona) al paso (5) sin dejar de agitar.
7. Pasar a un recipiente el producto final y continuar agitando durante unos minutos más.
8. Ya completamente frío guardar el producto en un recipiente previamente sanitizado y etiquetado, especificando las condiciones de proceso.
9. Realizar los controles de calidad.

b) Pruebas de control de calidad a las formulaciones propuestas**i. Apariencia de la muestra**

Se realiza por medio de observación extendiendo una porción de crema sobre un porta objetos con ayuda de una espátula; no debe ocurrir separación visible de fases.¹¹

ii. Color

La prueba se realiza por observación visual. Se debe observar un color distribuido dentro de todas las superficies visibles.¹¹

iii. pH aparente

Se realiza una dispersión al 10 % en agua a la cual se le determina el pH indirectamente. Se pesa 1 g de muestra, se coloca en 10 mL de agua, se calienta hasta romper la emulsión y se filtra. El pH se toma con un potenciómetro utilizando una solución buffer pH 7.¹¹

iv. Tipo de emulsión

Extender uniformemente una pequeña cantidad de muestra en un porta objetos, colocar unas gotas de solución colorante azul de metileno observar al microscopio si la muestra tiñe uniformemente la fase externa se trata de una emulsión O/W. La contra prueba se hace con un colorante liposoluble, con unas gotas de solución oleosa de Sudan III. La coloración homogénea solo tendrá lugar en el caso de emulsión W/O pues el colorante liposoluble solo se puede definir en la fase oleosa continua.¹⁵

v. Índice penetrométrico

Se llena un vaso de 50 mL (diámetro 37 a 39 mm, altura de 67 a 71 mm) con la emulsión a ensayar sin calentarla, cuidando que no queden atrapadas burbujas de aire, alisándose a continuación la superficie con ayuda de una espátula; la muestra ha de guardarse al menos 16 horas a 20 °C antes de su determinación. Para realizar su determinación sirve una varilla de vidrio normalizada (masa 8.0 g, diámetro 4.5 mm, longitud 200 mm) que se deja caer sobre la emulsión desde 300 mm de altura a

través de un tubo de vidrio colocado verticalmente sobre la muestra (longitud 400 mm, diámetro 8 mm) y separado 2.3 mm de la muestra. Se calcula la profundidad de la varilla al cabo de 5 seg. El valor medio de los resultados de al menos tres determinaciones en la misma muestra se utiliza como base de la evaluación.¹⁵

vi. Homogeneidad

Se realiza de manera macroscópica, es decir, mediante la observación visual de una capa delgada de muestra extendida sobre un porta objetos examinando su superficie para examinar la uniformidad de la crema.²⁹

vii. Límites microbiano

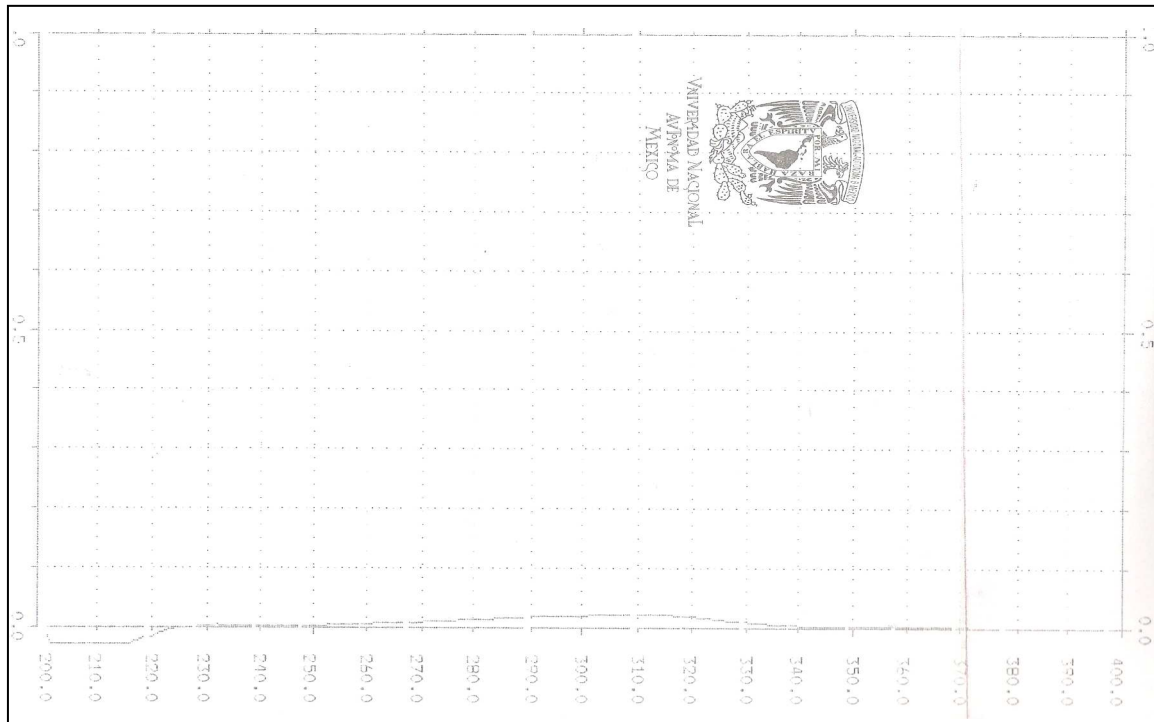
De acuerdo a la FEUM 7ª Edición. Páginas 312-319.

viii. Valoración (Método Analítico)

Estándar: Pesar exactamente 50 mg de Octil Metoxicinamato y 50 mg de Butil metoxidibenzoilmetano y llevarlos a un matras volumétrico de 50 mL aforar con etanol; tomar una alícuota de 1 mL y aforarlo con etanol en un matras volumétrico de 25 mL; de éste tomar una alícuota de 3 mL y llevarlo al aforo con etanol en un matraz volumétrico de 25 mL. Realizar un barrido de 200 a 400 nm para determinar sus máximos de absorción Fig. 5. Realizar el mismo procedimiento pero con cada una de las materias primas (Octil Metoxicinamato y Butil metoxidibenzoilmetano por separado). Fig. 3 y 4

Muestra problema: Pesar exactamente 1.5 g de crema, disolverla en aproximadamente 30 mL de etanol calentar hasta romper la emulsión y filtrarlo; el filtrado llevarlo al aforo en un matraz volumétrico de 50 mL con etanol; tomar una alícuota de 1 mL y llevarlo nuevamente al aforo en un matraz volumétrico de 25 mL, de éste tomar una alícuota de 3 mL y llevarlo finalmente a un matraz

volumétrico de 25 mL aforando con etanol. Realizar un barrido de 200 a 400 nm. Realizar el mismo procedimiento con la crema base. Fig. 6 y Fig.2 respectivamente.

Fig 2. Espectro de absorción ultravioleta U.V. efectuado a una muestra de crema base.

La Fig. 2 muestra los resultados del espectro de absorción U.V. efectuado a una muestra de crema base en un barrido de 200 a 400 nm, para demostrar que no existe respuesta de los excipientes en ese rango de absorción.

Fig 3. Espectro de absorción ultravioleta U.V efectuado a una muestra de Octil Metoxicinamato (materia prima).

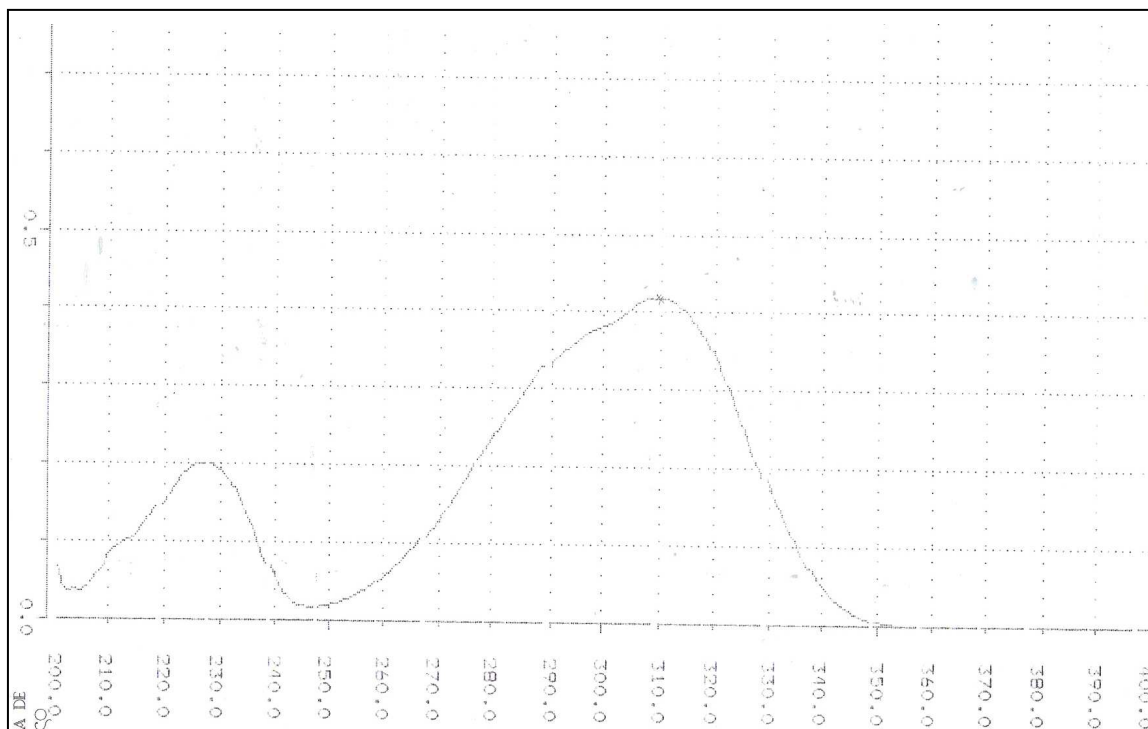


Fig 4. Espectro de absorción ultravioleta U.V efectuado a una muestra de Butil Metoxidibenzoilmetano (materia prima).

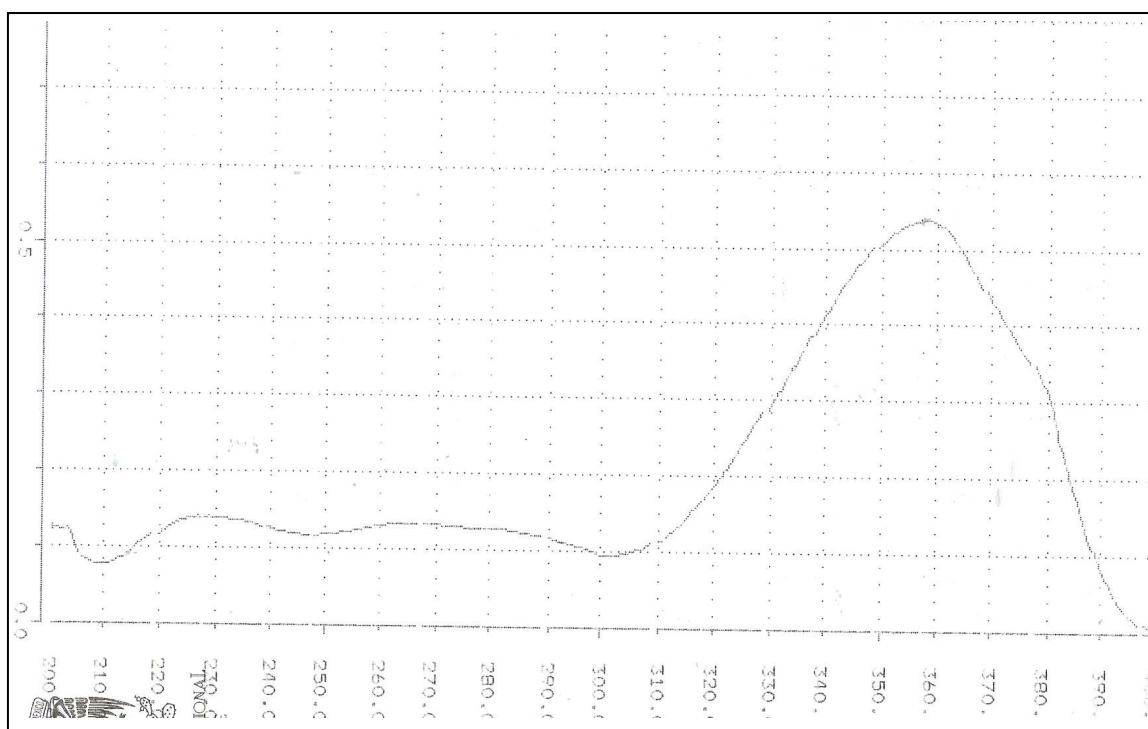


Fig 5. Espectro de absorción ultravioleta U.V efectuado a una muestra de una mezcla de filtros solares (Butil metoxidibenzoilmetano y Octal Metoxicinamato) materia prima.

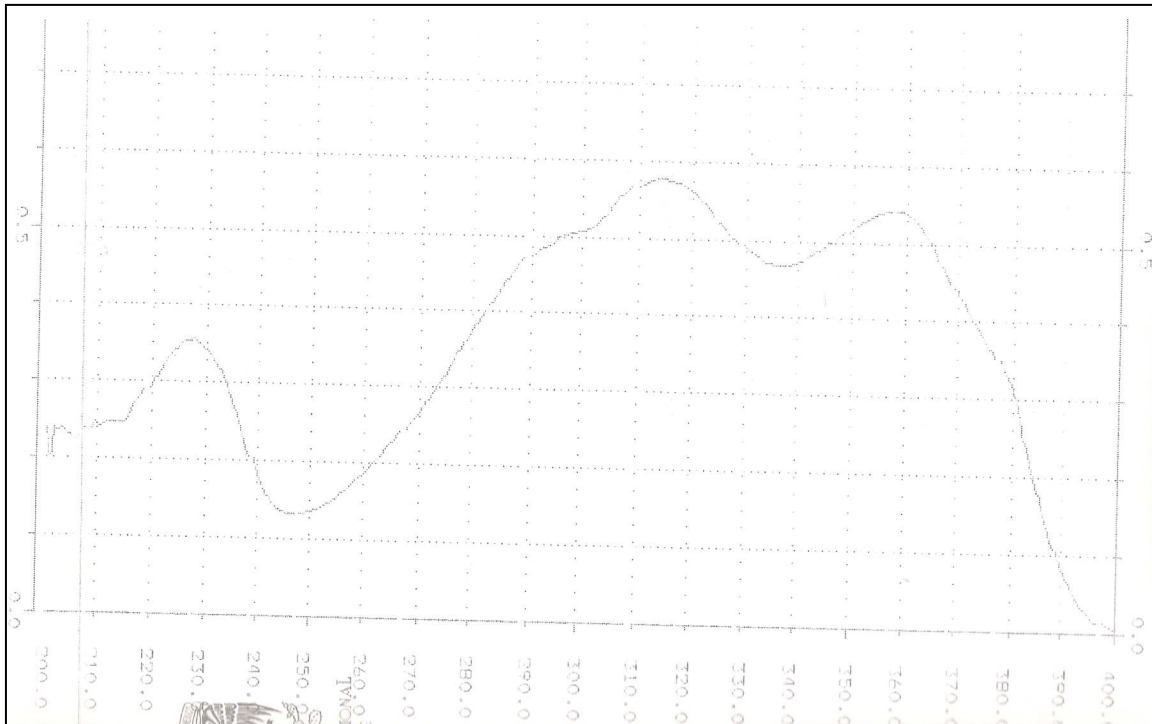
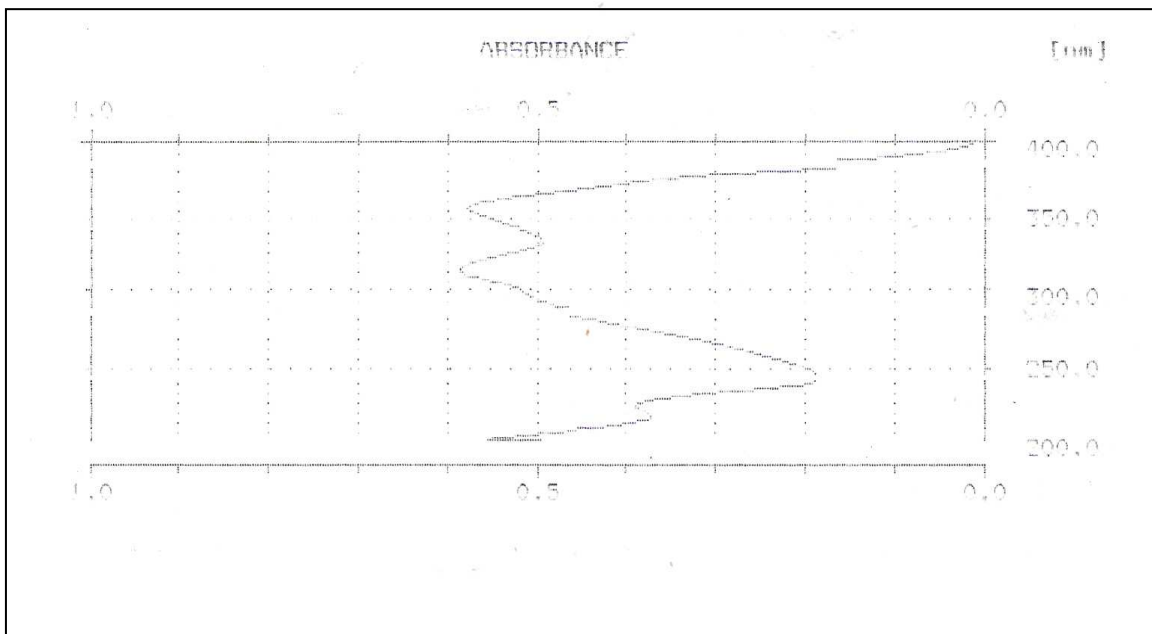


Fig 6. Espectro de absorción ultravioleta U.V. efectuado a una muestra de una mezcla de filtros solares (Butil metoxidibenzoilmetano y Octal Metoxicinamato) en crema (muestra problema).



La Fig. 3 y 4 muestran los resultados del espectro de absorción U.V. efectuados a una muestra de materia prima de Octil Metocixinamato y Butil Metoxidibenzoilmetano respectivamente en un barrido de 200 a 400 nm, para determinar el máximo de absorción.

La Fig. 5 y 6 muestra los resultados del Espectro de Absorción U.V. efectuados en muestras de una mezcla de filtros solares (Octil Metocixinamato y Butil Metoxidibenzoilmetano) en materia prima y en crema (muestra problema) respectivamente para determinar que sí existe respuesta en la mezcla de filtros solares y es específica para cada uno, sin que exista interferencia una de la otra. En un barrido de 200 a 400 nm.

4. Estudio de ciclaje

Con el fin de observar la estabilidad física de la formulación final, se llevaron a cabo estudios de ciclaje térmico, dentro del cual las muestras se manejaron en ciclos de 48x48 horas en condiciones de temperatura de refrigeración, ambiente y 40 °C.

Con la formulación propuesta llevar a cabo el análisis inicial de control de calidad del producto terminado mencionado con anterioridad, acondicionar tres lotes de tal manera que resulten dos muestras por cada lote para cada condición de temperatura a evaluar, colocar las muestras previamente identificadas a condiciones de 4, 20, 40 °C. Cada 48 horas ir cambiando las muestras de condición de tal manera que pasen por las tres condiciones evaluadas, por un período de 15 días.

Al término de estudio efectuar los mismos controles de producto terminado que en el estudio inicial y verificar que no existan cambios significativos en las propiedades de la crema.

5. Validación del Método Analítico

Una vez implementado el método analítico por espectrofotometría Ultravioleta, se procedió a validar dicho método de cuantificación con el fin de demostrar si la respuesta del método analítico, es lineal, específico, exacto, repetible y reproducible a través de la determinación de los siguientes parámetros:

Parámetros Analíticos del Método

- a) **Linealidad del sistema:** La Habilidad para asegurar que los resultados obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática definida, son proporcionales a la concentración del analito, dentro de un intervalo determinado.

Se preparó una solución stock cuya concentración fue de 30.691 mg/mL y 30.200 mg/mL para lo cual se pesaron 30 mg de Octil Metoxicinamato y 30 mg de Butil Metoxidibenzoilmetano los cuales se disolvieron por separado, se filtraron y se aforaron en un matraz volumétrico de 25 mL con alcohol. De cada una de las soluciones se tomó 1 mL y se aforó en un matraz volumétrico de 50 mL con alcohol. Se tomaron 5 alícuotas de diferentes volúmenes cuya concentración se encontraba lo más cercano posible al 80, 90, 100, 110 y 120 % de las concentraciones de los filtros solares, las cuales se aforaron a 10 mL con alcohol. A cada muestra se le tomó la lectura de absorbancia en el espectrofotómetro utilizando un blanco con alcohol a una longitud de onda de 310 nm para el Octil Metoxicinamato y a 358 nm para el Butil Metoxidibenzoilmetano.

Tabla 13. Concentraciones de Octil Metoxicinamato y Butil Metoxidibenzoilmetano utilizadas en la evaluación de la linealidad del sistema.

| Concentración % | Octil Metoxicinamato | Butil Metoxidibenzoilmetano |
|-----------------|---|---|
| | Concentración mg a partir de una solución stock | Concentración mg a partir de una solución stock |
| 80 | 23.959 | 24.665 |
| 90 | 27.180 | 26.395 |
| 100 | 30.200 | 30.580 |
| 110 | 33.220 | 32.756 |
| 120 | 36.240 | 35.156 |

- b) **Precisión del Sistema:** Es el grado de concentración entre resultados analíticos individuales, cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea del producto o de una referencia.

Se pesaron 30.2 mg de Octil Metoxicinamato y 30.3 de Butil Metoxidibenzoilmetano los cuales se agregaron por separado en un vaso de precipitados de 25 mL con etanol (1), se mezcló y se filtro para llevarlo a un matraz volumétrico de 50 mL y se aforó con alcohol (2), finalmente se tomaron 3 mL de Octil Metoxicinamato y 2 mL de Butil Metoxidibenzoilmetano para obtener un concentración final de la solución de 30.645 mg/mL para el Octil Metoxicinamato y 30.747 mg/mL para el Butil Metoxidibenzoilmetano respectivamente que representa una concentración aproximada al 100 % de la concentración de los filtros en la crema; de ésta se tomaron 6 alícuotas de 3 mL para el Octil Metoxicinamato y 2 mL para el Butil Metoxidibenzoilmetano depositando cada una en un matraz volumétrico de 10 mL aforando todos con alcohol. Se toman las lecturas de absorbancia a una longitud de onda de 310 nm y 358 nm para los filtros Octil Metoxicinamato y Butil Metoxidibenzoilmetano respectivamente utilizando un blanco como alcohol.

- c) **Linealidad del método:** Para la realización de la linealidad del método, se pesaron placebos de un gramo a los cuales se les adicionó una cantidad exactamente pesada y lo más cercano posible al 80, 90, 100, 110 y 120 % de la concentración de los filtros en la formulación y se prosiguió a cuantificar según la técnica analítica para la crema con filtros solares.

Tabla 14. Concentración de Octil Metoxicinamato y Butil Metoxidibenzoilmetano utilizados en la evaluación de la linealidad del método.

| Concentración % | Octil Metoxicinamato | Butil Metoxidibenzoilmetano |
|-----------------|----------------------|-----------------------------|
| | Cantidad Adicionada | Cantidad Adicionada |
| 80 | 24.2 | 24.2 |
| 90 | 27.1 | 27.0 |
| 100 | 30.0 | 30.3 |
| 110 | 33.2 | 33.1 |
| 120 | 35.9 | 35.8 |

- d) **Exactitud y Repetibilidad al 100 %.** Se utilizaron 6 placebos de 0,1 g, a los cuales se le adicionó aproximadamente con exactitud la cantidad correspondiente al 100 % de la concentración de Octil Metoxicinamato y Butil Metoxidibenzoilmetano en la crema (30 mg/mL) analizando todos siguiendo la técnica analítica en condiciones ambientales iguales

Tabla 15. Cantidad de Octil Metoxicinamato y Butil Metoxidibenzoilmetano adicionadas a los placebos para exactitud y Repetibilidad

| Octil Metoxicinamato | Butil Metoxidibenzoilmetano |
|--------------------------|-----------------------------|
| Cantidad Adicionada (mg) | Cantidad Adicionada (mg) |
| X1=29,829 | X1=30,456 |
| X2=29,871 | X2=30,725 |
| X3=30,389 | X3=30,337 |
| X4=30,389 | X4=30,400 |
| X5=30,286 | X5=30,516 |
| X6=30,078 | X6=30,400 |

- e) **Reproducibilidad.** Se preparó una muestra homogénea de los filtros en la crema cuya concentración fue exactamente de 30,2 mg/mL para el Octil Metoxicinamato y 30.3 mg/mL para el Butil Metoxidibenzoilmetano cercano al 100 % siendo analizado por dos analistas diferentes en dos días diferentes y por triplicado siguiendo la técnica analítica para la crema.

- f) ***Especificidad para métodos de control de calidad.*** Este parámetro se realizó con la finalidad de confirmar que el método desarrollado es capaz de cuantificar la sustancia de interés sin que haya interferencia por parte de otras sustancias que estuviesen presentes. Para ello se analizaron tres muestras de 1 g de placebo con la técnica determinada para la determinación de la crema.
- g) ***Estabilidad de la muestra analítica.*** La muestra fue analizada a 72 horas después de permanecer almacenada a temperatura ambiente, refrigeración y temperatura de 40 °C.

VIII. RESULTADOS

1. Preformulación

a) Caracterización del principio activo

En las tablas 16 y 17 se muestran los resultados obtenidos del análisis efectuado en la caracterización de las sustancias activas (Octil Metoxicinamato y Butil Metoxidibenzoilmetano), así como su especificación.

Tabla 16. Resultados obtenidos en la caracterización del Octil Metoxicinamato

| ANALISIS | ESPECIFICACION | RESULTADO |
|------------------|---|--|
| Descripción | Líquido incoloro hasta débilmente amarillento | PASA LA PRUEBA |
| Olor | Prácticamente inodoro | PASA LA PRUEBA |
| Densidad | 1.007-1.013 | M1= 1.0113 M2= 1.0113 PASA LA PRUEBA |
| Índice de Acidez | Menor a 1 | M1= 0.557 M2= 0.555 PASA LA PRUEBA |
| Valoración | 98 % mínimo | M1= 103.45 M2= 99.36 PASA LA PRUEBA |
| Solubilidad | Miscible en Etanol Miscible en Aceite de almendras | PASA LA PRUEBA |

Tabla 17. Resultados obtenidos en la caracterización de Butil Metoxidibenzoilmetano





| ANALISIS | ESPECIFICACION | RESULTADO |
|-----------------|--|---|
| Descripción | Polvo cristalino blanco, hasta blanco amarillento | PASA LA PRUEBA |
| Olor | Olor característico | PASA LA PRUEBA |
| Punto de Fusión | 81 – 86 °C | M1= 82 °C M2= 82 °C PASA LA PRUEBA |
| Solubilidad | Soluble en Etanol Soluble en Glicerina Soluble en Propilenglicol | PASA LA PRUEBA |
| Valoración | 95 % mínimo | M1= 96.986 % M2= 97.61 % PASA LA PRUEBA |

Las tablas 16 y 17 reportan los resultados obtenidos al caracterizar las sustancias activas (Octil Metoxicinamato y Butil Metoxidibenzoilmetano) efectuadas como medida de control de calidad tales como son: Descripción, realizadas de manera visual; olor, efectuada de manera olfativa, densidad, índice de acidez, solubilidad, punto de fusión, y valoración en la cual se implementó un método analítico por Espectrofotometría U.V., observándose que cumple con las especificaciones y por lo tanto pasan la prueba para ser empleadas como primera etapa en la metodología para la formulación de la crema emoliente.

b) Degradación del principio activo

La tabla 18 muestra las diferentes condiciones de degradación a las que fueron sometidas el Octil Metoxicinamato + Butil metoxidibenzoilmetano), con el fin de obtener mejor caracterizado a las sustancias activas, fueron sometidas a condiciones drásticas de reacción, observándose que no hubo cambio químico en las muestras tratadas.

Tabla 18 Condiciones degradativas a las que se sometió el Octil Metoxicinamato + Butil metoxidibenzoilmetano

| PRINCIPIO ACTIVO | CONDICIONES DE PRUEBA | TRATAMIENTO |
|--|--|---|
| Octil Metoxicinamato + Butil Metoxidibenzoilmetano |  HCl 10 % v/v (Hidrólisis ácida)  NaOH 10% m/v (Hidrólisis básica)  HCl, Zn° 10 % (Reducción)  H2O2, al 10% v/v (Oxidación) | Calentar a 80 °C en un baño de agua por un periodo de 4 horas |

La tabla 19 muestra los resultados del comportamiento del Octil Metoxicinamato + Butil metoxidibenzoilmetano bajo las diferentes condiciones señaladas en la tabla 18; observándose que ninguna muestra hubo cambio químico al ser tratadas drásticamente, evaluándose por R.F. del Butil Metoxidibenzoilmetano y Octil Metoxicinamato de las muestras contra el de referencia.

Tabla 19. Resultados de la degradación en solución acuosa del principio activo (Octil Metoxicinamato + Butil metoxidibenzoilmetano)

| CONDICIÓN | RESULTADO | Rf |
|--------------------------------------|------------|--|
| Butil Metoxidubenzoilmetano* (Sola) | SIN CAMBIO | 0.48 |
| Octil Metoxicinamato* (Sola) | | 0.49 |
| Hidrólisis ácida + Principio activo | SIN CAMBIO | 0.48 ^A 0.49 ^B |
| Hidrólisis básica + Principio activo | SIN CAMBIO | 0.48 ^A 0.49 ^B |
| Reducción + Principio activo | SIN CAMBIO | 0.48 ^A 0.5 ^B |
| Oxidación + Principio activo | SIN CAMBIO | 0.5 ^A 0.51 ^B |

*Butil Metoxidibenzoilmetano Sustancia de referencia R.f.= 0.48 Butil Metoxidibenzoilmetano A

* Sustancia de referencia R.f.= 0.49 Octil Metoxicinamato B

Los resultados obtenidos en la estabilidad química de los filtros solares bajo la degradación en solución acuosa a una temperatura de 80 °C por 4 horas, siguiendo los resultados por Cromatografía en Capa Fina, muestran que el R.F. de las muestras problema de los filtros solares con respecto a los filtros solares de referencia no varió, por lo tanto no hubo degradación.

c) Estabilidad del principio activo

Los resultados obtenidos en el estudio de estabilidad del Octil Metoxicinamato y el Butil Metoxidibenzoilmetano a diferentes condiciones de temperatura y luz blanca se muestran en las tablas 20, 21 y 22:

Tabla 20. Resultados de la estabilidad del Butil Metoxidibenzoilmetano y Octil Metoxicinamato

| DÍAS DE MUESTREO | TEMPERATURA ° C | RESULTADO | Rf |
|------------------|-----------------|-----------|------------|
| 7 | 20 | (+) | 0.5, 0.52 |
| 15 | 20 | (+) | 0.48, 0.49 |
| 30 | 20 | (+) | 0.48, 0.49 |
| 45 | 20 | (+) | 0.48, 0.49 |
| 60 | 20 | (+) | 0.48, 0.49 |
| 90 | 20 | (+) | 0.48, 0.49 |

(+) Estable, no hubo degradación de principio activo
 Butil Metoxidibenzoilmetano Sustancia de referencia R.f.= 0.48
 Octil Metoxicinamato Sustancia de referencia R.f.= 0.49 respectivamente

Tabla 21. Resultados de la estabilidad del Butil Metoxidibenzoilmetano y Octil Metoxicinamato

| DÍAS DE MUESTREO | TEMPERATURA ° C | RESULTADO | Rf |
|------------------|-----------------|-----------|------------|
| 7 | 40 | (+) | 0.49, 0.5 |
| 15 | 40 | (+) | 0.48, 0.49 |
| 30 | 40 | (+) | 0.47, 0.49 |
| 45 | 40 | (+) | 0.48, 0.49 |
| 60 | 40 | (+) | 0.47, 0.49 |
| 90 | 40 | (+) | 0.48, 0.49 |

(+) Estable, no hubo degradación de principio activo
 Butil Metoxidibenzoilmetano Sustancia de referencia R.f.= 0.48
 Octil Metoxicinamato Sustancia de referencia R.f.= 0.49 respectivamente

Los resultados obtenidos de la estabilidad física de los filtros solares bajo condiciones de 20 y 40 °C de temperatura por un período de 90 días, siguiendo los resultados por Cromatografía en Capa Fina, muestran que el R.f. de las muestras problema de los filtros solares con respecto a los filtros solares de referencia no varió, por lo tanto no hubo degradación.

Tabla 22. Resultados de la estabilidad del Butil Metoxidibenzoilmetano y Octil Metoxicinamato

| DIAS DE MUESTREO | CONDICIÓN | RESULTADO | Rf |
|-------------------------|------------------|------------------|------------|
| 7 | Luz blanca | (+) | 0.49, 0.5 |
| 15 | Luz blanca | (+) | 0.48, 0.49 |
| 30 | Luz blanca | (+) | 0.49, 0.5 |
| 45 | Luz blanca | (+) | 0.48, 0.49 |
| 60 | Luz blanca | (+) | 0.47, 0.49 |
| 90 | Luz blanca | (+) | 0.48, 0.49 |

(+) Estable, no hubo degradación de principio activo
 Butil Metoxidibenzoilmetano Sustancia de referencia R.f.= 0.48
 Octil Metoxicinamato Sustancia de referencia R.f.= 0.49 respectivamente

En los resultados obtenidos en la estabilidad física de los filtros solares bajo condiciones de luz blanca por un período de 90 días, siguiendo los resultados por Cromatografía en Capa Fina, se observa que el R.F. de las muestras problema de los filtros solares con respecto a los filtros solares de referencia no varió, por lo tanto no hubo degradación.

d) Compatibilidad Fármaco- Excipiente

En la tabla 23 se presentan los resultados de la prueba de compatibilidad entre las sustancias activas Butil Metoxidibenzoilmetano y Octil Metoxicinamato y los excipientes seleccionados para la formulación de la crema emoliente, dicho análisis se efectuó mediante una relación 1:1 fármaco-excipiente a diferentes condiciones de temperatura y luz blanca por un tiempo de 90 días.

Tabla 23. Resultados de la compatibilidad del Butil Metoxidibenzoilmetano y Octil Metoxicinamato con los excipientes

| EXCIPIENTE | TEMPERATURA | | LUZ BLANCA |
|---------------------|-------------|-------------|-------------|
| | 20°C | 40°C | |
| Polawax | - | - | - |
| Ácido esteárico | - | - | - |
| Lanolina | - | - | - |
| Cera de Abeja | - | - | - |
| Glicerina | - | - | - |
| Polietilenglicol | - | - | - |
| Trietanolamina | - | - | - |
| Nipagin | - | - | - |
| Germall | + (30 días) | + (15 días) | + (30 días) |
| Butilhidroxitolueno | - | - | - |
| Dimeticona | - | - | - |
| Ciclometicona | - | - | - |

Duración del estudio: 90 días

- No interacción del fármaco con los excipientes

+ Hubo interacción o degradación del fármaco con el excipiente

Los resultados obtenidos en la estabilidad física de los filtros solares con los excipientes bajo condiciones de temperatura y luz blanca por un período de 90 días, evaluando los resultados por el aspecto físico de la muestra y por Cromatografía en Capa Fina, muestran que el R.F. de las muestras problema de los filtros solares con respecto a los filtros solares de referencia no varió, por lo tanto no hubo degradación; a excepción del Germall en el cual presentó degradación, el cual fue visualizado

por un cambio físico y por seguimiento en C.C.F. al comparar los R.F. de las muestras contra las de referencia, ya que se visualizó otra mancha (R.f.=0.21) no corresponde a la de la muestra original.

2. Formulación

En base a los resultados de las pruebas en la preformulación, se elaboraron 10 lotes piloto de una crema base. A continuación se presentan las que dieron mejores resultados proponiéndolas como formulaciones tentativas.

Tabla 24. Resultados de las formulaciones tentativas de una crema base de 100 g

| | FORMULACIÓN 1 | FORMULACIÓN 2 | FORMULACIÓN 3 | FORMULACIÓN 4 |
|------------|-----------------------------|--|--|--|
| Apariencia | Emulsión Homogénea y fluida | Emulsión que al tacto se siente un poco seca | La Emulsión se formó pero después de algunos días hubo separación de fases | Emulsión homogénea estable de consistencia suave |

Una vez fabricadas las formulaciones se dejaron en reposo durante 2 semanas. Mediante las pruebas de control de calidad se seleccionó la formulación 4.

De los nuevos lotes fabricados en base a la formulación 4 se le adicionó compuestos de tipo silicónicos, el cual mejoró considerablemente las características organolépticas de la crema emoliente; además se seleccionó el mejor humectante que proporcionara una mejor apariencia y textura. Sin embargo también se omitió el agente viscosante ya que sin ésta la crema emoliente presentó una mejor consistencia, y además es incompatible con las siliconas.

Tabla 25. Resultados de las formulaciones donde se incorporo las siliconas y se modificó el agente humectante y viscosante

| PRUEBA | FORMULACIÓN A | FORMULACIÓN B | FORMULACIÓN C | FORMULACIÓN D |
|--------------|--|--|---|---|
| Apariencia | Crema homogénea de consistencia ligeramente más espesa, y fina, no grasosa | Crema homogénea de consistencia ligeramente más espesa, no grasosa | Crema homogénea de consistencia suave y fina, no grasas | Crema homogénea de consistencia suave no grasa. |
| Color | Crema blanca amarillenta o color crema | Crema blanca amarillenta o color crema | Crema blanca amarillenta o color crema | Crema blanca amarillenta o color crema |
| pH | pH = 6.5 | pH = 6.7 | pH = 6.8 | pH = 6.7 |
| Homogeneidad | Libre de partículas extrañas | Libre de partículas extrañas | Libre de partículas extrañas | Libre de partículas extrañas |

La formulación que presento mejor apariencia y consistencia fue la C, eligiéndose para elaborar lotes de 100 g modificando la concentración del agente Emulsificante.

Tabla 26. Formulación de las cremas emolientes de 100g con variaciones en la concentración del agente Emulsificante

| COMPONENTE | FORMULACIÓN E % | FORMULACION F % | FORMULACION G % | FORMULACION H % |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Octil Metoxicinamato | 3.5 | 3.5 | 3.5 | 3.5 |
| Butil Metoxodibenzoilmetano | 3.5 | 3.5 | 3.5 | 3.5 |
| Ácido esteárico | 6.5 | 6.0 | 8.5 | 8.5 |
| Trietanolamina | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| Polawax | 3.0 | 6.0 | 3.5 | 3.0 |
| Lanolina | 6.5 | 4.5 | 3.5 | 4.5 |
| Glicerina | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| Nipagín | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| Ciclometicona | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 |
| Dimeticona | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 |
| BHT | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 |
| Agua destilada | c.b.p. | c.b.p. | c.b.p. | c.b.p. |

A estas formulaciones se les incorporó los filtros solares a una concentración 1:1 para poder observar el comportamiento de la crema en presencia de éstas, y las modificaciones con respecto a la concentración del agente Emulsificante son para obtener cantidades idóneas de cada Emulsificante.

De las formulaciones elaboradas, el lote H es la que presentó un mejor aspecto y cumplió especificaciones; obteniendo resultados satisfactorios para aceptarla como formulación final, por lo tanto es la que se utilizó para estandarizar las condiciones de proceso.



FIG.7 CREMA EMOLIENTE CON FILTRO SOLAR LOTE H

TEMPERATURA DE MEZCLADO: 70 °C
TIEMPO DE MEZCLADO: 10'
VELOCIDAD DE AGITACIÓN: 1500RPM

Tabla 27. Concentraciones para la crema emoliente con filtros solares formulación H

| FUNCIÓN | EXCIPIENTE | CONCENTRACIÓN |
|-----------------------|-----------------------------|----------------------|
| | | % |
| Filtro solares | Butil metoxidibenzoilmetano | 4.0 |
| | Octil Metoxicinamato | 3.5 |
| Emulsificante | Polawax | 3.0 |
| Emulsificante | Ac. Esteárico | 8.5 |
| Emulsificante, base | Lanolina | 4.5 |
| Agente neutralizante | Trietanolamina | 0.5 |
| Humectante | Glicerina | 5.0 |
| Humectante, Emoliente | Dimeticona | 1.5 |
| Humectante, Emoliente | Ciclometicona | 1.5 |
| Conservador | Nipagin | 0.5 |
| Antioxidante | Butilhidroxitolueno | 0.05 |

Con la formulación aceptada se fabricaron y evaluaron tres nuevos lotes que contenía las sustancias activas (filtros solares) a una concentración a la cual de acuerdo con los estudios realizados de tercera proporciona un factor de protección solar cercano a 15.

Tabla 28. Factor de protección solar

| Mezcla de filtros Solares | 9.7 | 11 | 17 | 27 |
|----------------------------------|------------|-----------|-----------|-----------|
| Butil metoxidibenzoilmetano | 3.5 % | 4.0 % | 5.0 % | 5.0 % |
| Octil metoxicinamato | 3.0 % | 3.5 % | 5.0 % | 7.0 % |

Resultados de los valores del FPS obtenidos en el estudio de tercera

Posteriormente a partir de la formulación final (lote H) y con el fin de observar la estabilidad física de la formulación se llevaron a cabo los estudios de ciclaje térmico 48X48, en condiciones drásticas de temperatura de refrigeración, 20 y 40°C. Obteniendo de esta manera la formulación final ante la presencia del principio activo con una concentración fija, una mejor, apariencia y una mejor estabilidad.

Tabla 29. Resultado de las pruebas realizadas a la formulación final lote H de 500 g

| PRUEBA | ESPECIFICACIÓN | RESULTADO |
|--------------------------|--|---|
| Apariencia de la muestra | Homogénea de consistencia suave y brillante | Homogénea de consistencia suave y brillante |
| Color | Blanca | Blanco homogéneo |
| Olor | Inodoro | Inodoro |
| pH aparente | 5 – 7 | 6.5 7.0 6.5 |
| Penetrabilidad | 30- 50 mm | 42 mm 42 mm 43 mm |
| Tipo de emulsión | O/W | O/W |
| Homogeneidad | Libre de partículas extrañas | Libre de partículas extrañas |
| Límites microbianos | Mesófilos aeróbios (no más de 100 UFC/mL) | 3 UFC/ mL 2 UFC/ mL |
| Valoración | 98 % mínimo ^A 95 % mínimo ^B | 107 % A 98.33 % B 104 % A 101 . 33 % B |

Octil Metoxicinamato^AButil metoxidibenzoilmetano^B**Tabla 30. Condiciones de proceso para la fabricación de la crema emoliente con filtros solares**

| CONDICIÓN | |
|---|-------------|
| Temperatura de mezclado de la fase oleosa | 80°C |
| Temperatura de mezclado de la fase acuosa | 75°C |
| Tiempo de mezclado | 10 minutos |
| Velocidad de mezclado | 1500 r.p.m. |

Condiciones de proceso con las cuales se dio la formulación

3. Estudio de Ciclaje

A partir de la formula propuesta (Lote H) se sometieron tres lotes piloto cada uno con diferentes condiciones de almacenamiento y de cambio brusco de temperatura, los resultados del análisis para cada lote después del ciclaje se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 31. Resultados de las pruebas de la crema emoliente con filtros solares sometidas al estudio de ciclaje

| PRUEBA | MUESTRA 1 | MUESTRA 2 | MUESTRA 3 |
|--------------------------|---|---|---|
| Apariencia de la muestra | Crema homogénea de consistencia suave y brillante | Crema homogénea de consistencia suave y brillante | Crema homogénea de consistencia suave y brillante |
| Homogeneidad | Libre de partículas extrañas | Libre de partículas extrañas | Libre de partículas extrañas |
| Color | Blanca homogénea | Blanca homogénea | Blanca homogénea |
| Olor | Inodoro | Inodoro | Inodoro |
| pH aparente | 6.7 | 6.7 | 6.7 |
| Penetrabilidad | 39 mm 37 mm | 36 mm 38 mm | 38 mm 38 mm |



FIG. 8 ESTUDIO DE CICLAJE 48X48 LOTE H

CONDICIONES DE PRUEBA:
2, 20 Y 40°C

4. Validación del Método Analítico

Parámetros analíticos del método

a) Linealidad del sistema

En la tabla 32 y 33 se muestran las concentraciones obtenidas así como los resultados estadísticos

Tabla 32. Concentraciones de Octil Metoxicinamato utilizadas en la evaluación de la linealidad del sistema

| Concentración en mg a partir de la solución stock | Absorbancia |
|---|-------------|
| X1= 23,959 | 0,462 |
| X2= 27,180 | 0,522 |
| X3= 30,200 | 0,588 |
| X4=33,220 | 0,640 |
| X5=36,240 | 0,698 |

| | |
|------------------|-------------------|
| Resultado | Criterio |
| 0.5860 % | C.V. \leq 1.5 % |
| 0.9999 | $r \geq$ 0.99 |
| 0.9998 | $r^2 \geq$ 0.98 |

Conclusión: Cumple

Tabla 33. Concentraciones de Butil Metoxidibenzoilmetano utilizadas en la evaluación de la linealidad del sistema

| Concentración en mg a partir de la solución stock | Absorbancia |
|---|-------------|
| X1= 22,665 | 0,442 |
| X2= 26,395 | 0,522 |
| X3= 30,580 | 0,548 |
| X4=32,756 | 0,587 |
| X5=35,156 | 0,630 |

| | |
|------------------|-----------------|
| Resultado | Criterio |
| 0.24 % | CV \leq 1.5 % |
| 0.9999 | $r \geq$ 0.99 |
| 0.9999 | $r^2 \geq$ 0.98 |

Conclusión: Cumple

b) Precisión del sistema

Para este parámetro se obtuvieron los resultados que se muestran en la tabla

Tabla 34. Concentra de Octil Metoxicinamato utilizadas en la evaluación para la precisión del sistema

| Concentración en mg | Condición |
|----------------------------|----------------------------------|
| X1 = 30, 4935 | Criterio $CV \leq 1.5 \%$ |
| X2= 30,3898 | |
| X3= 30,4935 | |
| X4= 30,3898 | Resultado $CV = 0.27 \%$ |
| X5= 30,4935 | |
| X6= 30,2861 | |

Conclusión: Cumple

Tabla 35. Concentración de Butil Metoxidibenzoilmetano utilizadas para evaluar la precisión del sistema

| Concentración en mg | Condición |
|----------------------------|----------------------------------|
| X1 = 30, 5803 | Criterio $CV \leq 1.5 \%$ |
| X2= 30,5803 | |
| X3= 30,6362 | |
| X4= 30,6919 | Resultado $CV = 0.18 \%$ |
| X5= 30,5003 | |
| X6= 30,7277 | |

Conclusión: Cumple

c) Linealidad del método

En las tablas 36 y 37 se muestran las cantidades adicionadas y recuperadas obtenidas de los placebos utilizados para este parámetro

Tabla 36. Concentración de Octil Metoxicinamato utilizadas en la evaluación de la linealidad del método

| Concentración % | Cantidad Adicionada mg | Cantidad recuperada |
|-----------------|---------------------------|------------------------|
| 80 | 24.2 | 1) 24.114 2) 24.062 |
| 90 | 27.1 | 1) 26.396 2) 26.344 |
| 100 | 30.0 | 1) 29.819 2) 29.871 |
| 110 | 33.2 | 1) 32.879 2) 32.930 |
| 120 | 35.9 | 1) 35.420 2) 35.523 |

| Resultado | Criterio |
|-----------|-----------------------|
| 0.9931 | m = 1 |
| -0.5843 | b = 0 |
| 0.9977 | r = ≥ 0.99 |
| 98.65 % | % recuperado 97-103 % |
| 0.8084 % | CV ≤ 3 % |

Conclusión: Cumple

Tabla 37. Concentración de Butil Metoxidibenzoilmetano utilizadas en la evaluación de la linealidad del método

| Concentración % | Cantidad Adicionada mg | Cantidad recuperada |
|-----------------|---------------------------|------------------------|
| 80 | 24.2 | 1) 24.776 2) 24.888 |
| 90 | 27.0 | 1) 28.571 2) 28.627 |
| 100 | 30.3 | 1) 30.636 2) 30.691 |
| 110 | 33.1 | 1) 32.533 2) 32.533 |
| 120 | 35.8 | 1) 34.374 2) 34.486 |

| Resultado | Criterio |
|-----------|-----------------|
| 0.9670 | m = 1 |
| 0.1634 | b = 0 |
| 0.9900 | r = ≥ 0.99 |

101 % % recuperado 97-103 %
3.4695 % CV ≤ 3 %

Conclusión: Cumple

d) Reproducibilidad (Precisión) del método

Los resultados obtenidos de este parámetro en días diferentes y por cada analista se muestran a continuación:

Tabla 38. Concentraciones de Octil Metoxicinamato utilizados en la evaluación de reproducibilidad.

| | Analista 1 | Analista 2 |
|--------------|------------------------|--------------------------------|
| Día 1 | 29.871 | 30.078 |
| | 29.819 | 30.078 |
| | 30.389 | 30.337 |
| Día 2 | 30.389 | 29.871 |
| | 30.286 | 30.026 |
| | 30.078 | 29.974 |
| | Límite CV ≤ 3 % | Resultado CV = 0.6771 % |

Conclusión: Cumple

Tabla 39. Concentraciones de Butil Metoxidibenzoilmetano utilizados en la evaluación de reproducibilidad

| | Analista 1 | Analista 2 |
|--------------|------------------------|--------------------------------|
| Día 1 | 30.636 | 30.747 |
| | 30.691 | 30.803 |
| | 30.803 | 30.915 |
| Día 2 | 30.747 | 29.580 |
| | 30.636 | 30.859 |
| | 30.580 | 29.691 |
| | Límite CV ≤ 3 % | Resultado CV = 0.3558 % |

Conclusión: Cumple

e) Exactitud y Repetibilidad al 100 %

Tabla 40. Concentraciones de Octil Metoxicinamato utilizadas en la evaluación de Exactitud y Repetibilidad

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Cantidad adicionada mg | 30.20 | 30.25 | 30.77 | 30.77 | 30.67 | 30.46 |

| | | | | | | |
|------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Cantidad recuperada mg | 29.819 | 29.871 | 30.389 | 30.389 | 30.286 | 30.078 |
| % recuperado | 98.73 | 98.91 | 100.62 | 100.62 | 100.28 | 99.59 |

Resultado **Criterio**
 99.79 % % recuperado promedio 97-103 %
 CV = 1.06 % CV ≤ 3 %

Conclusión: Cumple

Tabla 41. Concentraciones de Butil Metoxidibenzoilmetano utilizadas en la evaluación de Exactitud y Repetibilidad

| | | | | | | |
|------------------------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Cantidad adicionada mg | 30.45 | 30.72 | 30.33 | 30.40 | 30.51 | 30.40 |
| Cantidad recuperada mg | 30.636 | 30.08 | 30.74 | 30.80 | 30.63 | 30.58 |
| % recuperado | 100.44 | 99.90 | 101.37 | 101.32 | 100.59 | 100.59 |

Resultado **Criterio**
 100.70 % % recuperado promedio 97-103 %
 CV = 0.55 % CV ≤ 3 %

Conclusión: Cumple

Tabla 42. Resultados de estabilidad de la crema emoliente. Estabilidad de la muestra

| | | | |
|--|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Determinación inicial % | TA / 72 hrs % | Temp 40 °C / 72 hrs % | Refrig. / 72 hrs % |
| 101.11 | 101.33 | 101.42 | 100.25 |
| 99.66 | 99.31 | 99.71 | 99.51 |
| 99.57 | 100.87 | 99.22 | 99.39 |
| Criterio: El IC incluye el valor de 0 | Resultado: IC = -0.7563 a 2.2029 | IC = -1.2685 a 1.9417 | IC = -0.8025 a 0.6757 |
| Criterio: Magnitud del efecto entre 97-103 % | Resultado 100.72 % | 100.13 % | 99.93 % |

Conclusión: Cumple

IX. ANÁLISIS DE RESULTADOS

La obtención de la formulación de crema emoliente con filtros solares comprendió varias etapas.

Como una medida de control de calidad, se efectuó el análisis de las sustancias activas (Octil Metoxicinamato y Butil Metoxidibenzoilmetano) conforme a su monografía (tablas: 16 y 17) asegurando de esta manera la identidad de los filtros solares a través de su análisis por espectrofotometría Ultravioleta y punto de fusión, ya que estos pasan la prueba de acuerdo a sus especificaciones. Así mismo, se obtuvo que la valoración de los filtros se encuentran dentro del intervalo establecido y conjuntamente con las demás pruebas realizadas fueron aprobados el Octil Metoxicinamato y Butil Metoxidibenzoilmetano para emplearlo en el estudio de preformulación y formulación, debido a que los resultados se encontraron dentro de los criterios de calidad establecidos.

En este estudio de preformulación se caracterizó a las sustancias activas, Octil metoxicinamato y Butil metoxidibenzoilmetano, se observa que tanto las propiedades físicas y químicas efectuados experimentalmente cumplieron con los límites establecidos tales como: Descripción, olor, densidad, punto de fusión y valoración muy importantes para determinar su identidad, así como su solubilidad que determina la pureza de las sustancias activas.

En los estudios de estabilidad del Octil metoxicinamato y Butil metoxidibenzoilmetano sometidos y evaluados a diferentes condiciones de temperatura y luz y mediante un seguimiento cromatográfico no se observaron alteraciones ni cambios por lo tanto no hubo degradación de las sustancias activas en ninguna de las condiciones evaluadas lo que nos indica que los filtros solares son estables físicamente. Tablas 20, 21, y 22.

En cuanto a los estudios de estabilidad en solución (tabla 18, 19) los filtros solares se sometieron a cuatro reacciones degradativas drásticas: hidrólisis ácida, hidrólisis básica, reducción y oxidación, por un período de cuatro horas y a una temperatura de 80 °C, en ninguna de éstas se observó cambio visual y mediante un seguimiento cromatográfico, observándose que el Rf. Son iguales tanto en las muestras sometidas y las muestras de referencia por lo que se concluye que ambos filtros solares: Octil metoxicinamato y Butil metoxidibenzoilmetano son estables químicamente.

Del estudio de compatibilidad Fármaco-excipiente (tabla 23) bajo condiciones de temperatura y luz blanca por un período de 90 días, evaluando los resultados por el aspecto físico de la muestra y por Cromatografía en Capa Fina, muestra que de todos los excipientes evaluados Tabla 8, sólo uno fue incompatible con las sustancias activas el cual fue: Germall; ya que presentó degradación, visualizándose al comparar los R.F. de las muestras contra las de referencia, en el que se presentó otra mancha (R.f.=0.21) que no corresponde a la de la muestra original, por lo que se descartó su empleo como excipiente en el estudio de formulación.

Considerando esto se propusieron 10 formulaciones, iniciando la etapa de formulación.

Los estudios de formulación se iniciaron estableciendo 10 formulaciones tentativas de una crema base de las cuales se eligieron 4 evaluándola de acuerdo a sus especificaciones (tabla 10) eligiéndose la formulación 4 en base a los resultados obtenidos.

En base a la formulación 4 se fabricaron nuevos lotes piloto de 100 g al que se les incorporó compuestos de tipo silicónicos: dimeticona y ciclometicona las cuales mejoraron considerablemente las características organolépticas de la crema y seleccionando el mejor humectante a la formulación proporcionando una mejor apariencia y textura siendo éste la glicerina por lo que se eligió la formulación C (tabla 11) por presentar mejor apariencia y textura; omitiendo en esta formulación el agente viscosante ya que le confería a la crema una consistencia con mayor dureza, además de acuerdo a la información técnica del proveedor es incompatible con las siliconas.

De acuerdo a la formulación C se prosiguió para elaborar nuevos lotes a las cuales se les modificó la concentración del agente emulsificante para poder obtener las cantidades idóneas que proporcionara una crema con una mejor apariencia y una mejor estabilidad; eligiéndose la formulación H como formulación final (tabla 26) , ya que es la que presentó mejor aspecto y cumplió las especificaciones.

Con la formulación H que fue aceptada como formulación final se incorporó una concentración de filtros solares (tabla 27, 28) a la cual de acuerdo con el estudio de tercera proporcionan un FPS de 11 muy cercano a FPS 15 el cual es un factor conveniente para uso diario ya que se pretende que el resultado de esta formulación (base de crema emoliente con filtros solares) dándole continuidad a este proyecto se obtenga una crema emoliente con un principio activo que brinde una actividad terapéutica y que a la vez proteja contra las radiaciones solares.

A partir de la formulación final H se establecieron las condiciones de proceso (Tabla 30) fijando el tiempo, temperatura y velocidad de mezclado fabricando lotes de 500 g; para ello se utilizó un mezclador de tipo Brwaun, que proporcionó una agitación turbulenta promoviendo la formación de gotas más pequeñas proporcionando mayor estabilidad a la crema..

Dentro de las pruebas realizadas como parte de control de calidad a la formulación, se determinó que la crema emoliente es una emulsión aceite en agua que fue identificada por el método de tinción con un colorante soluble en agua como es el Azul de metileno el cual tiñó la fase externa que corresponde al agua.

Para la cuantificación del principio activo (filtros solares) se propuso un método analítico alternativo descrito en la monografía, el cual consistió en un análisis espectrofotométrico lo que representa otra alternativa si no se cuenta con el equipo necesario para efectuar la valoración por CLAR ; lográndose cuantificar el porcentaje de sustancias activas a la vez dentro del intervalo establecido en la monografía (Octil Metoxicinamato 98% mínimo y para el Butil Metoxidibenzoilmetano 95 % mínimo).

El estudio de validación del método analítico realizado demostró que es un método que mide los componentes específicos de la crema (sustancias activas), confiable para la determinación de la mezcla de los filtros solares en la crema emoliente ya que este es lineal en su respuesta, específico para cada filtro solar (Octil Metoxicinamato y Butil Metoxidibenzoilmetano) obteniendo una respuesta debida únicamente a cada filtro , reproducible y exacto como método de control de calidad.

Mediante los estudios de ciclaje térmico se evaluó la estabilidad física de la formulación final (lote H) concluyendo que es una emulsión fisicoquímicamente estable, ya que no se presentó ninguna alteración física ni química o inestabilidad como son (inversión de fases, formación de nata o rompimiento de la emulsión) después de haberlo sometido drásticamente y haber concluido este estudio.

X. CONCLUSIONES

Se concluye que los filtros solares después de ser caracterizados fisicoquímicamente son candidatos para ser formulados en una crema emoliente.

Los lotes elaborados cumplieron con las especificaciones de calidad establecidas

El método analítico implementado por Espectrofotometría U.V., es una buena alternativa si no se cuenta con el equipo necesario para efectuar la valoración por CLAR, aprobándolo al realizar la validación.

Con los estudios de ciclaje se concluyó que la formulación H propuesta es químicamente y físicamente estable.

Se obtuvo una base de crema emoliente con una combinación de filtros solares Octil Metoxicinamato y Butil Metoxidibenzoilmetano que proporcionan un FPS de 11, el cual es un factor conveniente para uso diario ya que se pretende que sea una crema con efecto terapéutico y de protección contra la radiación solar.

Los objetivos planteados fueron alcanzados en su totalidad obteniéndose el Lote H como la formulación adecuada para la elaboración de una crema con filtro solar, ya sea de uso diario o bien como base para la incorporación de un principio activo.

XI. SUGERENCIAS

- ✚ Incorporar un principio activo que tenga actividad terapéutica y una compatibilidad con las demás utilizando esta crema como base

- ✚ Realizar los estudios de estabilidad acelerada de acuerdo con la NOM 073-SSA1-1993

- ✚ Realizar los estudios de estabilidad a largo plazo, de la crema emoliente para evaluar las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas bajo condiciones normales o particulares

XII. GLOSARIO

Agente emulsificante: Agente químico que se añade a la emulsión para aumentar su estabilidad por acción interfacial.

Agregación: Es la dispersión de gotitas, éstas se juntan pero no se fusionan.

Antioxidante: Compuesto químico que se agrega a la emulsión para evitar la descomposición oxidativa de ciertos excipientes de la fase oleosa y de algunos fármacos, debido a la cantidad normal de aire disuelto en el líquido y a la posible incorporación de aire durante la preparación del producto.

c.b.p.: Cuanto baste para.

Calidad: Cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso.

Catión: Ión de carga positiva.

CLAR: Cromatografía de líquidos de alta resolución.

Coalescencia: Es la fusión completa de las gotitas, originando un descenso del número de gotitas y finalmente la separación de las dos fases no miscibles.

Compuestos aniónicos: En este grupo de compuestos el ion posee una carga negativa.

Compuestos catiónicos: Compuestos que poseen carga positiva.

Compuestos no iónicos: Son compuestos no disociados, no son susceptibles a los cambios de pH ni a la presencia de electrólitos.

Conservador: Son sustancias químicas que se añaden a los productos en el proceso de su fabricación, para evitar su deterioro y de esta manera prolongar la vida comercial del producto.

Crema: Preparación líquida o semisólida que contiene el o los principios activos y aditivos necesarios para obtener una emulsión, generalmente aceite en agua con un contenido de agua superior al 20 por ciento.

Cromóforo: Son sustancias químicas con moléculas insaturadas ricas en dobles enlaces conjugados.

Cosmético: Los productos cosméticos o simplemente cosméticos son los medios técnicos adecuados para el mantenimiento y perfeccionamiento de la estética del cuerpo humano.

Emoliente: Sustancia que se utilizan para impartir suavidad y sensación general de bienestar a la piel, como se comprueba en el tacto. Alisan el perfil superficial de la piel, hinchando los corneocitos individuales y suavizando y disminuyendo las arrugas faciales.

Emulsión: Un sistema heterogéneo generalmente constituido de dos líquidos no miscibles entre sí, en el que la fase dispersa está compuesta de pequeños glóbulos distribuidos en el vehículo en el cual son inmiscibles. La fase dispersa se conoce también como fase interna y el medio de dispersión se conoce como fase externa o continua.

Eritema: Inflamación superficial de la piel (enrojecimiento).

Esparadrapos: Tela adherente que se aplica directamente a la piel.

Especificación: Descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación.

Espectrofotometría: La espectrofotometría consiste en la medida de absorción, por las diferentes sustancias, de una radiación electromagnética de longitudes de onda situadas en una banda definida y estrecha, esencialmente monocromática.

Estabilidad: Es la propiedad de un medicamento contenido en un envase de determinado material para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas entre los límites especificados.

Filtros solares: Son sustancias que son capaces de absorber la radiación ultra violeta gracias a su estructura química. Están constituidos por sustancias químicas cromóforas que absorben selectivamente una radiación con determinada longitud de onda y actúan como fotoprotectores.

Forma farmacéutica: Es la mezcla de uno o más fármacos con o sin aditivos, que presentan características para su adecuada dosificación, conservación y administración.

Formación de crema: Es el movimiento hacia arriba de gotitas dispersadas con respecto a la fase continua.

Formulación: Son aquellos estudios que involucran el diseño de una forma farmacéutica, empleando todas las herramientas disponibles para llegar al desarrollo de la misma.

FPS: Factor de protección solar.

Fuerza de adhesión: Fuerza que se da entre moléculas de diferentes fases (cuando ésta es mayor a la fuerza de cohesión se logra la mezcla de estas dos fases).

Fuerza de cohesión: Es la fuerza que existe entre moléculas de una misma fase, tienden a no permitir que estas se desplacen hacia otro lado (permiten integrar la fase).

Hidratante: Se refiere aquellas sustancia que humedece la piel aumentando se flexibilidad.

Hidrólisis: Descomposición de ciertas sustancias al reaccionar con el agua (adición de agua a la molécula) en condiciones ácidas o básicas con influencia de calor.

Hidrosolubles: Sustancias que se disuelven en agua.

HLB: Balance hidrófilico – lipofílico.

Humectante: Son sustancias que captan la humedad de la atmósfera, en condiciones de humedad, y así suplementar el contenido de agua de la piel, rehidratando el estrato córneo. Aumentan el tiempo de conservación al evitar que el producto se evapore. (El agua aplicada externamente no aumenta la flexibilidad del estrato córneo).

Interfase: Es el límite o separación entre dos fases.

Irritabilidad: La irritabilidad en la piel es la prueba que pone en manifiesto las reacciones inflamatorias locales que se presentan después de la aplicación única de una sustancia, sobre la piel intacta y piel erosionada de conejos albinos previamente rasurados.

IR: Infrarrojo.

Límites microbianos: Conjunto de pruebas cuyo objetivo es evaluar la calidad sanitaria de productos farmacéuticos (materias primas, productos intermedios, y terminados), mediante el recuento de organismos mesófilos aerobios, hongos filamentosos y levaduras.

Liposoluble: Sustancias que son solubles en las grasas o los aceites.

Lubricantes: Se refiere a aquellos productos que aumentan el deslizamiento sobre la piel seca y escamosa.

Materia prima: Sustancia de cualquier origen que se use para la elaboración de medicamentos.

MED: Dosis mínima de eritema; es la energía requerida para producir un eritema mínimo perceptible.

Medicamento: Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.

Oclusión: Es la reducción de la velocidad de pérdida transepidérmica de agua a través de piel envejecida o dañada, o proteger, además, la piel sana de los efectos fuertemente desecantes del ambiente.

O/W: Emulsión aceite en agua.

Oxidación: Eliminación de hidrógeno o adición de oxígeno a la molécula; también es un proceso que implica un incremento en el número de cargas positivas en un átomo, o una disminución del número de cargas negativas.

Penetrabilidad (índice penetrométrico): Es la medida o medición de la consistencia de un ungüento (emulsión).

pH: El pH se define convencionalmente como el logaritmo negativo de la actividad del ion hidrógeno. La escala de pH es una serie de números que expresan el grado de acidez (o alcalinidad) de una solución, en comparación con la cantidad total de ácido o base de algún material previamente determinado, por medio de una titulación acidométrica.

Piel sana: Aquella que no presenta alteraciones en su color y su textura, en relación con su tipo racial, sexo, edad y manifiesta equilibrio en sus funciones, sin evidencia de enfermedad aparente incluyendo sus anexos.

Principio activo: También denominado como **fármaco**. Sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presentan en forma farmacéutica y que reúna las condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

Preformulación: Se define como un proceso dentro de la investigación farmacéutica, que consiste en reunir y general toda la información sobre el principio activo en estudio que facilite el desarrollo de una formulación, asegurando su estabilidad, seguridad y calidad, desde su fabricación hasta el momento de su administración.

Porción eritemogena: Es la porción de la zona ultravioleta (290 y 320 nm) responsable de la producción de quemaduras solares, así como de reacciones irritantes que conducen a la formación de melanina.

Rf: Relación al frente.

Radiación electromagnética: Es una forma de energía que se transmite en el espacio a enormes velocidades y que a demás adopta diferentes formas: radiación que se puede percibir (Calor radiante, radiación ultravioleta, región visible); no se puede percibir (rayos X, ondas de radio, radiación infrarroja-sólo como calor-).

Radiación eritemogena: es la radiación responsable de la producción de quemaduras solares, así como de reacciones irritantes que conducen a la formación de melanina.

Radiación Ultravioleta (UV): Es la radiación que comprende longitudes de onda entre 200 a 400 nm.

Reducción: Eliminación de oxígeno o adición de hidrógeno; reacciones inversas a la oxidación.

Sedimentación: Es el desplazamiento de las partículas hacia abajo (en una emulsión).

Solubilidad: Siempre que se menciona la solubilidad, debe entenderse que se toma a la temperatura de 25°C.

Surfactante: Es un agente de superficie que reducen la tensión superficial.

Sustancia anfófila: Son sustancias que contienen porciones hidrófilas y lipófilas.

Temperatura de fusión: La temperatura de fusión es el intervalo de temperatura en el cual una sustancia sólida se colapsa y se funde completamente.

Tensión Interfacial: Es la fuerza o tensión existente en la interfase entre dos líquidos inmiscibles.

Tensión superficial: Es la fuerza por unidad de longitud que se requiere para aumentar una superficie.

Tensoactivo: Agente químico también conocido como agente emulsificante que se añade a la emulsión para aumentar su estabilidad por acción interfacial.

UFC: Unidades formadoras de colonias.

Urticaria: Erupción cutánea, caracterizada por comezón, provocada generalmente por una reacción alérgica.

Validación: Acción de probar que cualquier material, proceso, procedimiento, actividad, equipo o mecanismo empleado en la fabricación o control debe lograr los resultados para los cuales se destina.

W/O: Emulsión agua en aceite.

XIII. REFERENCIAS

1. Egbert C. R. *Cosmetología para farmacéuticos*. España: Ed. ACRIBA, S.A.,1996: 5-29, 111- 137.
2. Williams D. *Chemestry and technilogy of the toiletries industry*. USA: Blackie academic and professional., 1984: 99-103.
3. M.S. Balsam. *Cosmetics: science and technology*. New York: Wiley-Interscience, 1972: 27-90, 241-305.
4. Day R.A, Underwood A.L; *Química Analítica Cuantitativa*. México Ed. Hispanoamericana, 5ª ed. 1989.
5. Wilkinson JB. *Cosmetología de Harry*. España: Ed. Díaz Santos, 1990: 57-59, 69-75, 249-280.
6. Rona Merck. *Color care protection*, Germany: 2, 30-32, 45-43.
7. André O. Barcel. *Handbook of cosmetic science and technology*. New York: Ed Marcel Dekker, inc, 2001: 47- 52, 389-397, 451-461.

8. Roman F. *Innovación y Desarrollo Farmacéutico*. México: Asociación Farmacéutica Mexicana, 1990: 43, 44, 64, 241-253, 272-275.
9. Fiese, FE and Hagen AT. *Preformulation in the theory and practice of industrial pharmacy*. 2^a ed. U.S.A.: by Lieberman H.A. and Lachman L. 1986: 18-26.
10. Secretaria de Salud. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. 7^a . ed. México DF, 2000.
11. Colombo B.M. *Control of physical properties in pharmaceutical forms*. Italia: ed. Médico-Farmacéutica, 1976: 114, 152-194.
12. Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. *The theory and practice of industrial pharmacy*. 3^a ed. Great Britain: Ed Limusa, 1986: 2-8.
13. Alfred N. Martin. *Principios de físico-Química para farmacia y biología*. Madrid: ed Alambra, S.A. 1967: 579-609, 639-684.
14. Remington AR. *Farmacología* 19^a ed. Tomo I, II. Buenos Aires: ed. Panamericana, 1990: 445-450, 454, 1908, 1923.
15. Vicente Montejó. *Tecnología Farmacéutica*. España: ed ACRIBA. 1979: 153-173.
16. Rubinstein MH. *Pharmaceutical technology drug stability*. Inglaterra: John wiley, 1993: 113-131.

17. Paul Becher. *Emulsiones teoría y práctica*. Madrid: ed BLUME. 1972.
18. Rodolf Voigt. *Tratado de Tecnología Farmacéutica*. España: Editorial Acribia. 1982: 310-414.
19. Alfred Martin. *Physical pharmacy*. 4^a ed. London: ed Lea Febiger. 1993: 486- 496.
20. R.J. Motley and A.J. Reynolds. *Photocontact dermatitis due to isopropyl and butyl methoxydibenzoylmethanes (Eusolex 8020 and Parsol 1789)*. *Contact Dermatitis*: 21:109-110
21. Canipec. *Órgano Informativo de la Cámara Nacional de la Industria de Perfumería Cosmética y Artículos de Tocador e Higiene*. Vol 6. Noviembre-Diciembre 2003.
22. *Niveles de FPS en productos para la piel*. *Salud*: Febrero 2004: 41-42.
23. Darvay A. White IR. Et all. *Photoallergic contact dermatitis is uncommon*. *British Journal of Dermatology*. Vol. 145 (4) 597-601, 2001
24. *Protectores Solares: Método in vitro para determinar la resistencia al agua*. *Ciencia Cosmética*. Vol. 4: 5-10 2003
25. Dietmar Schäfer. *Siloxanos Organomodificados para Formulaciones Cosméticas*. *Perfumería Moderna*. Mayo. 8-14, 2002.

26. Jean B. Umland . *Química General*. México: Ed. International Thomson Editores, 2000: 334, 870-873.
27. Arthur H. *Handbook of pharmaceuticals excipients*. 3a ed. U.S.A.: American pharmaceutical association, 2000: 205, 220, 285, 392, 393, 534, 535, 572, 573, 585, 597.
28. Cartensen J T. *Preformulation in modern pharmaceuticals by Banker and Rhodes*. U.S.A.: Ed. Marcel Deker 1990: 56- 60.
29. Helman J. *Farmacotecnia teoría y práctica*. Tomo VI. México: Ed. Continental, 1981: 2236.
30. *The merck index. An encyclopedy of chemicals, drugs and biologicals*. 31a ed., Ed. Merck: 1996: 2234.
31. Connors A, Amidon L. *Chemical stability of pharmaceuticals*. U.S.A.: John Wiley and Sons, 1980: 63-70, 80-86.
32. Secretaría de salud, Norma oficial mexicana NOM 073-SSA1-1993, Estabilidad de medicamentos: 59-66.
33. Connors Kenneth. *Curso de análisis farmacéutico*. Barcelona: Editorial Reverté, 1980: 195-253.

34. CIPAM, “Métodos analíticos, Validación”. Comité de elaboración de Guías Oficiales de Validación de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud, Secretaría de Salud. 1991: 1-31

35. Métodos Analíticos “Guía de Validación”. Comisión de validación de Métodos Analíticos, Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, A.C., Edición 2002: 19-44, 55-89.