

00524
60



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

SUSPENSION ASTRINGENTE DE CALAMINA.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
EDGAR GARCIA ROMERO



MEXICO, D.F.

EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

2003



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.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Edgar García Romero

FECHA: 08-Julio-2003

FIRMA: 

JURADO ASIGNADO SEGÚN EL TEMA:

PRESIDENTE: Norma Trinidad González Monzón

VOCAL: Ernestina Hernández García

SECRETARIO: María Josefa Bernad Bernad

1er. SUPLENTE: Raúl Lugo Villegas

2do. SUPLENTE: Martín Rueda Espinosa


SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

Laboratorio de Tecnología Farmacéutica. Departamento de Farmacia.

Facultad de Química. U.N.A.M.

ASESOR DEL TEMA:

Q.F.B. Ernestina Hernández García



SUSTENTANTE:

Edgar García Romero



Este pequeño, pero muy significativo espacio quiero dedicárselo a las 2 mujeres que han dado todo por mí y me han apoyado para poder hacer realidad este sueño.

Mi mamá, uno de los pilares que me han formado como persona y que gracias a todo su apoyo, comprensión, regaños, y su cariño, he logrado superar obstáculos que parecían difíciles de alcanzar. Gracias mamá.

Mi abuela, el segundo pilar en mi vida e igual de importante que el primero, ha sabido escucharme, tolerarme y brindarme todo su amor para que yo lograra dar este paso importante en mi vida. Gracias abuelita.

También quiero dedicarle un lugar en esta tesis a mi hermano Rogelio, a mi primo Daniel y a mi tía Rosa que me han hecho pasar ratos muy agradables y de los cuales llevo un recuerdo muy hermoso dentro de mí y se que ellos estarán hoy y siempre para apoyarme en cualquier decisión que tome en mi vida, gracias por su cariño.

Quiero dedicar otro pequeño espacio a mis amigos con los cuales estudié y compartí todo este tiempo lleno de momentos gratos y amargos pero que al final supimos superar: Fernando, Luis, Ricardo, Zully, Selene, Gabriela, Martha.

Este otro pequeño espacio lo dedico con todo mi corazón a una gran mujer, a ti, mi querida Lucy Corona, contigo he pasado momentos inolvidables y se muy bien que algún día volveremos a estar juntos y será para siempre, nunca te olvidare.

Quiero agradecer a la Q.F.B Ernestina Hernández García por haberme guiado a lo largo de todo este proceso de titulación. Gracias maestra.

También quiero agradecer a la Facultad de Química de la UNAM, por haberme abierto las puertas y brindarme sus conocimientos. Por todas esas noches en que no dormí y por todas esas fiestas que se realizaron en C.U.

Nos vemos en la maestría.

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
I. OBJETIVOS	4
II. GENERALIDADES	5
• II.1 Dermatología	
• II.2 Embriología	
• II.3 Estrato epicútaneo	
• II.4 Glándulas sudoríparas ecrinas	
• II.5 Glándulas sudoríparas apocrinas	
• II.6 Glándulas sebáceas	
• II.7 Clasificación de la piel	
• II.8 ¿ Qué es el acné ?	
• II.9 Formación del acné	
• II.10 Factores que agravan el acné	
• II.11 Tratamiento	
• II.12 Tipos de astringentes	
• II.13 Concepto de suspensión	
• II.13.1 Floculación y Defloculación	
• II.13.2 Vehículos estructurados	
• II.13.3 Fluidos Newtonianos y No Newtonianos	

• II.13.4 Sedimentación y su control	
• II.13.5 Ángulo de contacto	
• II.13.6 Uso de las suspensiones	
• II.13.7 Componentes	
III. PARTE EXPERIMENTAL	32
• III.1 Preformulación	
• III.2 Caracterización del principio activo	
• III.3 Formulación	
• III.4 Planteamiento Diseño de Experimentos	
• III.5 Especificaciones del producto	
• III.6 Ciclado térmico	
• III.7 Estabilidad física	
IV. RESULTADOS Y ANÁLISIS	41
• IV.1 Preformulación	
• IV.2 Caracterización del principio activo	
• IV.3 Formulación	
• IV.4 Diseño de Experimentos	
• IV.5 Ciclado térmico	
• IV.6 Estabilidad física	
V. CONCLUSIONES	57
VI. BIBLIOGRAFÍA	59

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN.

Uno de los problemas que siempre ha existido entre los adolescentes y adultos jóvenes es el acné o exceso de grasa en la piel. El acné es el término que se utiliza para designar los poros tapados que se producen en la cara, el cuello, el pecho, la espalda, los hombros e incluso en la parte superior de los brazos. La mayoría de los adolescentes padecen de alguna forma de acné. No obstante, los adultos que tienen entre 20 y 30 años de edad, e incluso aquellos de más de 40 años pueden presentar acné. Sin embargo el acné puede llegar a desaparecer sin necesidad de tratamiento, pero esto depende de la gravedad o grado de acné que se tenga, a pesar de ello es una etapa a la que nadie quiere volver, ya que resulta molesto y puede desfigurar el aspecto físico de la persona; así como conducir a la aparición de cicatrices serias y permanentes.

La secreción sebácea o grasa de la piel producida por las glándulas sebáceas en los folículos, sirve para lubricar la piel. Si el conducto de esta glándula que llega hasta la piel está tapado, el resultado puede ser granos o acné. Por otra parte las hormonas masculinas que se encuentran tanto en el hombre como en la mujer aumentan durante la adolescencia (pubertad), estimulando y agrandando las glándulas sebáceas de la piel. En raras oportunidades el acné puede deberse a un desequilibrio hormonal, por lo que se requiere tratamiento específico.

El control del acné es un proceso constante. Todos los tratamientos del acné resultan efectivos si se previene la formación de nuevo acné. Las imperfecciones existentes deberán cicatrizar solas, si no es así después de 6 a 8 semanas, quizás entonces se deba efectuar algún cambio en su tratamiento.

El tratamiento varía de acuerdo al tipo de acné que se posea: Acné vulgar leve, acné moderado y acné severo. Los medicamentos locales tópicos que secan la grasa y/o promueven el peeling de la piel, suelen contener peróxido de benzoilo, resorcinol, calamina, ácido salicílico, etetronina, ácido retinoico, etc. Si las lesiones se infectan se pueden prescribir antibióticos tales como la tetraciclina o la eritromicina. También se usan antibióticos tópicos (aplicados justo en el área afectada de la piel) tales como la clindamicina o la eritromicina para controlar la infección. Existe otra medicación oral, la cual incluye al acetato de ciproterona, entre otros, (esteroide antiandrogénico) que se utilizan para los casos

de acné severo que no hayan respondido a otros tratamientos previos. Los pacientes que utilicen este tipo de tratamiento deberán comprender enteramente los efectos secundarios de este tipo de fármaco ya que reduce los niveles de andrógenos en plasma, los cuales están relacionados con los caracteres sexuales masculinos. Otro fármaco utilizado es la isotretinoína vía oral que también es muy eficaz en el tratamiento del acné normalizando el proceso de queratinización del epitelio, reduce la síntesis del sebo y disminución del *Propionibacterium acnes*, de igual manera el paciente deberá saber los efectos secundarios que son: sequedad de mucosas, sequedad de ojos, erupciones eritematosas, entre otras.

Hay tratamientos domésticos que pueden disminuir los efectos del acné: Limpiar la piel completamente con agua y jabón neutro, quitando toda la suciedad o maquillaje. Usar astringentes locales para quitar el exceso de grasa, pero en la actualidad existe una gran variedad de astringentes, los cuales tiene la característica de dejar irritada a la piel debido a la presencia de alcohol en su formulación.

Es por ello que el diseño de una nueva suspensión astringente donde el principio activo es la calamina, cuya composición es óxido de zinc y trióxido de hierro, traerá como beneficio una gran disminución en el grado de irritabilidad debida al alcohol, ya que este producto carecerá del mismo y en su lugar tendrá propiedades de una suspensión que no solo se encargara de eliminar el exceso de grasa sino del cuidado mismo de la piel ya que contara con emolientes y humectantes, dejando así una sensación de tersura, limpieza y frescura en la parte afectada de la persona, dando por resultado un producto nuevo e innovador en el área de los astringentes, capaz de competir e incluso superar los dos productos existentes en el mercado nacional.

Otras características importantes de la calamina que se pueden aprovechar es su actividad protectora contra prurito, envenenamiento por hiedra venenosa, picaduras de algunos insectos, quemaduras de sol leves, irritaciones causadas por las rozaduras del pañal en los bebés.

OBJETIVOS

OBJETIVOS.

Objetivo general.

- **Desarrollar un nuevo producto donde el principio activo sea calamina y pueda ser utilizada en el tratamiento de las molestias provocadas por el acné o exceso de grasa en la piel.**

Objetivos específicos.

- **Realizar los estudios de preformulación que permitan caracterizar el principio activo con el fin de poder plantear la composición adecuada y determinar las condiciones óptimas de fabricación.**
- **Desarrollar un método de fabricación adecuado, que permita optimizar la elaboración de la suspensión .**
- **Realizar pruebas de ciclado con la formulación idónea, para poder saber si existe alguna interacción con los excipientes y el envase primario para así poder tener un resultado preliminar sobre la estabilidad térmica del producto.**
- **Obtener un producto que además de eliminar el exceso de grasa en la piel, proporcione una sensación de tersura, limpieza y frescura con agradable aroma debido a la presencia de emolientes y humectantes.**

GENERALIDADES

II. GENERALIDADES.

II.1 Dermatología.

La piel es un órgano extenso que recubre a los órganos y tejidos del cuerpo humano, evita la penetración de sustancias nocivas, extrañas y actúa como un cojín frente a golpes mecánicos, regula la pérdida de calor y trasmite los estímulos que le llegan.

La piel es esencialmente la cubierta o envoltura exterior del organismo, con una superficie total que oscila entre los 2500 cm² de un recién nacido hasta los 18000 cm² de un adulto y con un peso aproximado de 4 Kg, funciona de manera permanente y cumple dos importantes misiones: la de relacionarnos con el mundo exterior y la de protegernos de las agresiones de ese mismo mundo.

La piel es la encargada de recibir los estímulos a partir de las terminales nerviosas que se sitúan en ella y de ahí se dirigen al cerebelo que nos dice como debemos reaccionar. Cada centímetro cuadrado de piel contiene unos cinco mil receptores sensitivos y es así la primera responsable de que sintamos una caricia o de que notemos el calor producido por el fuego o el frío de la nieve.^(4,5)

La piel, también es el espejo de los sentimientos y emociones interiores. Ponernos rojos porque algo nos da vergüenza, "tener la piel de gallina" o sudar porque algo nos da miedo son algunas de las muchas respuestas emocionales que se ponen de manifiesto a través de la piel. Por este motivo no es de extrañar que este órgano sea una pieza clave en la imagen exterior de una persona.

La piel, tiene una función protectora ya que es capaz de seleccionar lo que resulta dañino para el organismo y lo que por el contrario le resulta beneficioso. Esto se consigue gracias a su disposición de barrera que impide la entrada de sustancias nocivas (bacterias, cuerpos extraños) y a un sistema inmunológico propio, regula el metabolismo ya que impide la salida de líquidos y células, y además regula la temperatura corporal protegiéndonos de los cambios de la temperatura ambiental.

Para los dermatólogos es esencial el conocimiento de la estructura y función de la piel, ya que se interesan por la mejora de la piel farmacológicamente o en la prevención de su lesión(como resultado de un arte).

II.2 Embriología.

La piel surge en los primeros días de la vida del embrión humano, pocas semanas después de la fecundación.

Estructuralmente, la piel consta de tres capas bien diferenciadas, la epidermis, la dermis, y la hipodermis.(ver fig.1)



Figura No. 1. Tomada de: www.um.edu.mx/lichsble/manualolepractico.html

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La **epidermis** es la capa más externa y tiene en promedio medio milímetro de espesor, aunque es mucho más gruesa en las palmas y planta de los pies.

Pueden distinguirse dos zonas principales de la epidermis: una región de células hidratadas, viables denominadas capa malpighiana y otra externa de células desecadas, no viables, aplanadas, anucleadas, conocida como estrato córneo o capa córnea, que se encuentra en constante descamación, así nuestra piel se renueva constantemente. La capa malpighiana se halla constituida a su vez por diferentes capas, que reciben distintos nombres, del nivel más profundo al más superficial son: capa basal o germinativa, capa espinosa y la capa granulosa. (ver figura 2)

- Capa basal o germinativa: Está formada por una hilera de células vivas que desarrollan una gran actividad y que constantemente regeneran la epidermis. En esta capa se encuentran los melanocitos, células en forma de estrella con prolongaciones llamadas dendritas y que son las células responsables de la fabricación de melanina. La melanina es un pigmento que contribuye al color de la piel y nos protege de los efectos negativos de los rayos solares. Además en esta capa se encuentran las células del sistema inmunológico(células de Langerhans) encargadas de presentar los antígenos (sustancias extrañas del exterior) a los linfocitos, e iniciar así la respuesta inmune de defensa.
- Capa espinosa: Se sitúa por encima de la basal y se unen entre sí constituyendo un armazón sólido.
- Capa granulosa: Está formada por elementos celulares aplanados, estas células no poseen capacidad de dividirse, ya que están dedicadas exclusivamente a la síntesis o formación de queratina.^{15,16,17)}



- Figura No 2. Tomada de: www.um.edu.mx/ichable/manual/piel/practico.html

La **dermis** forma la mayor porción de la piel y constituye un soporte importante de este órgano. Tiene un espesor de unos cuatro milímetros. Se divide en tres zonas, del nivel mas superficial al profundo, reciben el nombre de: Dermis papilar, dermis reticular y dermis profunda. Todas estas capas forman un sistema de fibras entrelazadas, embebidas en una sustancia denominada "sustancia fundamental" (constituida por proteínas, electrolitos como el sodio y el potasio, glucosa y agua), en la cual se encuentra una extensa variedad de tipos de células.

En la dermis también se encuentran los anejos cutáneos, que son de dos tipos: córneos (pelos y uñas) y glandulares (glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas). También se encuentran los vasos sanguíneos que irrigan la piel (la epidermis no posee vasos) y las terminaciones nerviosas.

Las fibras que constituyen la dermis y que dan la flexibilidad, tersura y elasticidad de la piel son:

- Fibras de colágeno: principal componente de la dermis y que al microscopio se observa de aspecto blando y ondulado.
- Fibras elásticas: aunque mas escasas que las anteriores, son las responsables de la elasticidad en la piel.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

- Fibras de reticulina: son muy escasas y se disponen alrededor de los anexos (pelos, uñas y glándulas) y de los vasos sanguíneos.^(15,16,17)

La hipodermis es la capa más profunda de la piel, también se llama tejido celular subcutáneo, se halla constituido por una gran cantidad de adipositos (células grasas) dispuestos en lóbulos separados entre sí por fibras de colágeno y elásticas que reciben el nombre de trabéculas. Le proporciona a la piel amortiguación y aislamiento térmico.

La regulación del volumen total de la sangre en la piel, se produce por la vasoconstricción y vasodilatación de la circulación cutánea, estos procesos están regulados por la secreción local de sustancias químicas (por ejemplo la acetilcolina) procedentes de los nervios, hormonas (por ejemplo, adrenalina) y en el caso de lesión cutánea, histamina proveniente de los mastocitos de la dermis.

La piel es continua, lisa, suave, resistente, flexible, elástica, extensible, tersa, turgente y húmeda. El color de la piel depende de varios factores, como la cantidad de melanina, la red vascular, la transparencia de las células epidérmicas; inclusive por la presencia de otros pigmentos como carotenos y hemosiderina; de la combinación de estos factores tenemos diferentes tonos de piel: blanca, cobriza, roja, morena hasta el negro bronceado.

La piel en la adolescencia pierde su tersura, se hace más áspera sobre todo en el hombre ya que se nota con la aparición de vello grueso, barba y bigote, detectándose la aparición de barros y espinillas (acné), también se inicia el funcionamiento de las glándulas sudoríparas apocrinas que producirán un olor característico. Como a los 25 años se vuelve a establecerse el equilibrio entre el sebo y el sudor, y la piel toma un aspecto suave y turgente, considerándose la mejor piel de esta edad.

De la cuarta década de la vida en adelante, se inicia el envejecimiento; en la que intervienen diferentes factores: genéticos, color y tipo de piel. La piel se va secando y pierde su elasticidad; se ha observado que la piel blanca y seca es la que envejece más rápidamente.^(4,5,15)

II.3 Estrato epicutáneos.

La capa más superficial de la piel es el estrato corneo, existen dos capas superpuestas, confundidas en una sola que no es visible, pero sí detectable y muy importante en la defensa de la piel, que forma una especie de micro atmósfera que rodea a la piel del individuo y la pone en contacto con el medio exterior; el manto gaseoso y al manto ácido.

El manto gaseoso esta formado por una capa de aire mas caliente, con mas contenido de CO₂ y vapor de agua resultante de la evaporación del sudor.

El manto ácido es una emulsión formada por sudor y sebo dando origen a dos fases: agua en aceite cuando es mas abundante la grasa y aceite en agua cuando es menos abundante la grasa.

El manto ácido junto con el gaseoso dan a la epidermis su acidez, pH de 4.5-5.5, en la dermis es de 7.0 – 7.2 En la acidez de la epidermis juega un papel importante el CO₂, los ácidos grasos del sebo cutáneo y los aminoácidos de la epidermis. En general la piel de la mujer es más alcalina y en el hombre es más ácida.

II.4 Glándulas sudoríparas ecrinas.

Las glándulas sudoríparas ecrinas son los apéndices más numerosos de la piel y se encuentran en la mayor parte de superficie del cuerpo, tienen un conducto en forma de espiral formado por células epidérmicas que se extienden desde su apertura visible en la epidermis hasta debajo en la profundidad de la dermis, donde el conducto toma la forma de espiral y se enroscas en una bola.

Las glándulas sudoríparas de la superficie general del cuerpo están relacionadas tanto con el control de la temperatura corporal como con la excreción. La evaporación del sudor produce un efecto de enfriamiento. Así, la glándula responde a la temperatura ambiente, pero también a otros estímulos, tales como la luz ultravioleta, <<stress>> emocional e incremento de la temperatura del cuerpo a causa de la fiebre.

La composición del sudor ecrino es variable pero consta de iones electrolíticos, urea, aminoácidos, pequeñas cantidades de sacáridos y posiblemente de algunos lípidos.^(5,6)

II.5 Glándulas sudoríparas apócrinas.

Son estructuras tubulares complejas y con espirales excretorios . secretan un material viscoso que con la acción bacteriana superficial, causan olores y proporcionan los aromas corporales distintivos del hombre. Puede que el sudor apócrino sea el equivalente humano de las feromonas.

Las glándulas apócrinas se encuentran en mayor número en axilas, piel genitocrural, en las areolas mamarias y en conducto auditivo externo.

II.6 Glándulas sebáceas.

Las glándulas sebáceas secretan sebo, que constituye la mayoría del lípido que cubre la piel y el cabello. Las concentraciones mas altas, se encuentran en el cuero cabelludo, cara, y zona superior de pecho y hombros. Los lípidos son sintetizados en la piel por las glándulas sebáceas y en la epidermis.

Los lípidos de la glándula sebácea son secretados como sebo, pero los lípidos de la epidermis se considera que esta destinados a desempeñar un papel estructural en la conservación de la función protectora y en la integridad del estrato córneo. Los lípidos de la superficie cutánea se diferencian de los otros tejidos en su contenido de cadenas ramificadas y en el número de ácidos grasos impares, dos tipos de ceras diésteres e intermedarios en la síntesis del colesterol, variando desde el escualeno hasta latosterol.

Las glándulas son holocrinas, es decir, las células de la glándula pasan por una etapa de desarrollo y maduración, durante la cual acumulan lípidos, llegando a ser varias veces su tamaño original, y desintegrándose completamente a continuación, descargando su contenido en el orificio de salida de la glándula y su actividad dependerá de la estimulación por parte de andrógenos.

En los varones, las glándulas son diminutas durante la prepubertad, pero experimentan un amplio engrandecimiento en la pubertad, incrementándose su contenido en más de cinco veces.

Los estrógenos o antiandrógenos, tal como acetato de ciproterona, inhiben la secreción sebácea tanto en el hombre como en las ratas.

El sebo humano se compone de glicéridos y ácidos grasos libres (57,5 por 100), ésteres de ceras (26,0 por 100), escualeno (12,0 por 100), ésteres del colesterol (3,0 por 100) y colesterol (1,5 por 100). Los lípidos producidos por la epidermis superficial difieren por carecer de ésteres de ceras y escualeno y por tener una proporción mucho más elevada de ésteres de colesterol y colesterol.^(5,6)

II.7 Clasificación de la piel.

De acuerdo a la parte que lubrica a la piel, cosméticamente se distinguen 6 tipos: eudérmica, grasosa, alípica, deshidratada, hidratada y mixta. Es importante conocer el tipo de piel de cada persona, pues ello influye en la patología y su tratamiento.

Piel eudérmica: Es una piel lisa, fina, lubricada y humedecida con equilibrio en su emulsión aceite en agua, se observa en niños de 5 a 6 años.

Piel grasa ó grasosa: Es brillante, untuosa, debido a un aumento de la secreción sebácea, se observa en la cara y tronco de los adolescentes, este tipo de piel favorece el desarrollo de lesiones de acné, dermatitis seborreica, pitiriasis en la cabeza (caspa), pero es resistente a las infecciones micóticas y a las radiaciones lumínicas. Envejece tardíamente.

Piel alípica (sin grasa): Es seca debido a la falta de secreción sebácea. Se presenta en niños y mujeres de raza nórdica, de piel blanca y frágil, irritable, pruriginosa, con inestabilidad neurovascular.

Piel deshidratada: Es seca por la falta de líquidos, se asocia a la alípica, se observa en persona que se exponen mucho al sol y desnutridos. Es seca, plegada, escamosa, la presenta los ancianos.

Piel hidratada: Esta es turgente, pastosa, húmeda. Puede verse en niños pequeños, en mujeres en estado premenstrual, en hipertiroidismo y enfermedad de Cushing.

Piel mixta: Reúne las características de la piel alpica y la piel grasosa, es frecuente en mujeres; al centro de la cara la piel es grasosa y en la periferia y en otras partes del cuerpo es seca.

11.8 ¿Que es el acné?

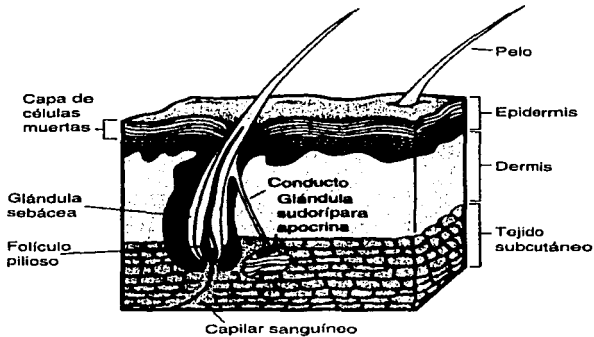
Acné es el término que se utiliza para designar los poros tapados (puntos negros o espinillas y puntos blancos), granitos, y protuberancias más profundas (quistes y nódulos) que se producen en la cara, el cuello, el pecho, la espalda, los hombros e incluso en la parte superior de los brazos. La mayoría de los adolescentes padecen de alguna forma de acné. No obstante, los adultos que poseen entre 20 y 30 años de edad, e incluso aquellos de más de 40 años pueden presentar acné. El acné a menudo desaparece luego de varios años sin necesidad de tratamiento, pero es una etapa a la que nadie quiere volver. El acné sin tratamiento puede dejar marcas, las cuales también pueden ser tratadas por su dermatólogo.

El acné vulgaris es un afección de los folículos pilosebáceos, las lesiones pueden incluir pápulas, pústulas y aún quistes y cicatrices graves. Los afectados por el acné tienen una media de producción de sebo superior a la de los sujetos normales. En los contenidos pustulares casi siempre están presentes bacterias como *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium acnes* y *Staphylococcus epidermidis*. Es posible que dichas bacterias ocasionen la producción de ácidos grasos libres a partir del sebo que se encuentra en las glándulas ocluidas y es posible que esto produzca la inflamación. ^(6, 18)

11.9 Formación del acné.

Las glándulas sebáceas se encuentran en toda la superficie de la piel, excepto en palmas de las manos y plantas de los pies, desembocan en el folículo piloso y de ahí su nombre de folículo pilosebáceo. Existen tres tipos de folículos pilosebáceos:(ver figura 3)

- a) El que da origen al pelo terminal, el cual es grueso.
- b) El que da origen al vello.
- c) Aquel donde el vello es muy rudimentario y en cambio la glándula sebácea es muy grande.



El folículo sebáceo lo encontramos en cuero cabelludo, cara, zona preesternal e interescapular. En estas zonas las glándulas sebáceas existen en mayor cantidad y es donde se desarrollara el acné.

Hasta el momento de la pubertad y a veces en el período prepuberal, las glándulas sebáceas se mantienen pequeñas e inactivas. Por acción de andrógenos gonadales y suprarrenales, éstas se agrandan, aumenta la actividad mitótica y su secreción.

La testosterona penetra en la célula del órgano efector (glándula sebácea) y por acción de una enzima, la 5 α -reductasa, se transforma en el andrógeno más activo: la dihidrotestosterona (DHT). Esta se une a un receptor proteico y de esta manera penetra en el núcleo para ejercer su acción sobre el RNA : comienza la seborrea.⁽⁶⁾

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

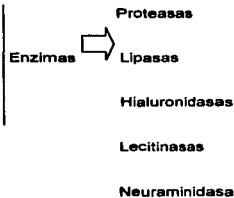
En la pubertad comienza la seborrea y es en este momento donde comienza el acné, dando paso a la abertura del folículo piloso que a veces recibe el nombre de poro. La grasitud (sebo) provoca que las células del revestimiento folicular secreten más rápidamente y se aglutinen formando un tapón en la abertura del folículo piloso. En esa mezcla de grasitud y células presentes en el folículo crecen bacterias. Estas bacterias producen agentes químicos que estimulan la inflamación y causan una ruptura en la pared del folículo. El sebo, las bacterias y las células epidérmicas derramadas se vierten a la piel provocando enrojecimiento, hinchazón y pus - un granito. O bien podemos tener una hiperqueratosis dada por unos niveles bajos de ácido linoleico que se traduce en la formación de un "comedón" o puntos negros.

Vemos que el comedón esta constituido por:

- Material querático.
- Sebo.
- Uno o mas pelos rudimentarios.
- *Pityrosporum ovale* (aeróbico)
- Cocos, especialmente estafilococo tipo II aeróbico coagulasa negativa
- *Propionebacterium acnes* o *granulosum* (aeróbico).

El *Propionebacterium* va a contribuir a la formación del comedón y a la ruptura del mismo a través de la producción de sus enzimas.

Las lipasas actúan sobre los triglicéridos, produciendo ácidos grasos libres que son muy irritantes y comedogénicos, se observa también que hay aumento de escualeno que también es muy comedogénico. las proteasas actúan sobre la queratina y la hialuronidasa sobre la sustancia intercelular.^(6,10)



El *Propionebacterium* produce

- Antígenos : que inducen anticuerpos circulantes y reacciones de Sensibilidad inmediatas y retardadas.
- Toxinas bacterianas.
- Sustancias leucotácticas.

II.10 Factores que agravan el acné.

Los alimentos ricos en hidratos de carbono y grasas, fatiga, tensión nerviosa, humedad, alteraciones hormonales, período premenstrual, y por último el traumatismo causado por el paciente al comprimir el grano con las uñas hacen que el acné se agrave. Cuando se aprietan los granitos puede provocarse un mayor enrojecimiento, hinchazón, inflamación, todo ello acompañado de la presencia de cicatrices.

II.11 Tratamiento.

Existe una gran variedad de tratamientos contra el acné y este dependerá del grado o intensidad del que se tenga, ya que una simple limpieza facial podría ser suficiente o incluso se podría llegar al tratamiento con medicamentos o antiandrógenos.



Figura 4. Acné vulgar leve

En los casos mas simples, (ver figura 4) se podría recurrir a remedios sencillos como el lavar la cara dos veces al día, darse vaporizaciones, usar jabones astringentes o alguna loción que ayuden a eliminar el exceso de grasa, o bien poder usar una suspensión a base calamina que nos ayudaría a prevenir este padecimiento, debido a su actividad secante.



Figura 5. Acné moderado

Los antibióticos que se administran vía oral como la tetraciclina, doxiciclina, minociclina o eritromicina se prescriben con frecuencia para los casos moderados o severos (ver figura 5); especialmente cuando hay gran presencia de acné en la espalda o en el pecho. Los antibióticos reducen la presencia de las bacterias en el folículo y como consecuencia también pueden disminuir directamente el enrojecimiento de la piel.

En los casos de acné severo pueden utilizarse otros fármacos (ver figura 6). Éstos pueden incluir hormonas femeninas o una medicación que disminuya los efectos de las hormonas masculinas (antiandrógenos). Existe otra medicación oral, la isotretinoína, que se utiliza a veces para los casos de acné severo que no hayan respondido a otros tratamientos previos. Los pacientes que utilicen isotretinoína deberán comprender enteramente los efectos secundarios de este fármaco. Se necesitan

consultas de seguimiento frecuentes para controlar los efectos secundarios del mismo. Es absolutamente necesaria la prevención frente a posibles embarazos, ya que el fármaco provoca serios defectos de nacimiento si es ingerido durante el embarazo.



Figura 6. Acné nodular grave

Dadas sistemáticamente, las dosis fisiológicas de estrógenos se reduce la producción de sebo, y lo mismo sucede con antiandrógenos, tal como el acetato de citroperona, pero ninguna de estas soluciones es aplicable al hombre, puesto que las posibles consecuencias hormonales y pérdida de la libido pueden resultar menos aceptables que la afección. Los antibióticos de amplio espectro como la tetraciclina han demostrado ser seguros y eficaces.

II.12 Tipos de astringentes.

Astringente. Unir, contraer, apretar. Agente que tiene el efecto de contraer o apretar, que controla hemorragias o secreciones por una leve o ligera coagulación o precipitación de proteínas, con lo cual disminuye la inflamación.

Químicamente, salvo pocas excepciones, los astringentes conocidos se pueden clasificar en tres categorías: sales metálicas de ácidos orgánicos o inorgánicos, ácidos orgánicos de bajo peso molecular y los alcoholes de menor peso molecular.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Sales metálicas astringentes.

En la lista de los metales activos se incluyen hierro, cromo, aluminio, zinc, plomo, mercurio, estaño, cobre, plata y zirconio, aunque varían en su grado de astringencia. No sorprende que alguna de estas sales sean inadecuadas para darles uso cosmético por su toxicidad, por la decoloración o la irritación que puedan producir. Como consecuencia, la única selección aceptable en la práctica está entre las sales de zinc (dentro de este grupo entra la calamina), aluminio y zirconio.¹

Ácidos orgánicos.

Son ácidos orgánicos de bajo peso molecular, siendo los mas usados el ácido láctico y el ácido cítrico.

Alcoholes.

El más usado es el etanol y menos frecuente el isopropanol, se emplean en soluciones acuosas a concentraciones de hasta 60 por 100 peso en volumen, pero su inconveniente es que causan irritación.⁽⁵⁾

Independientemente de cual sea el tipo de tratamiento que se utilice, hay que recordar que se deberá continuar con un cuidado adecuado de la piel hasta que la tendencia a la presencia de acné haya pasado. No existe una cura instantánea ni permanente para el acné, pero éste es controlable, y el tratamiento adecuado puede prevenir la aparición de cicatrices.

II.13 Concepto de suspensión.

Una suspensión se define como una preparación que contiene un material insoluble finamente dividido suspendido en un medio líquido. La USP define a las suspensiones como "fármacos insolubles finamente divididos, dispersos en un vehículo líquido". La presencia de un agente de suspensión es necesaria para evitar la aglomeración de las partículas dispersas y para aumentar la viscosidad del medio, de tal modo que las partículas sedimenten más lentamente.^(9,13,14)

Un aspecto importante que se debe aclarar es la diferencia entre una suspensión y un coloide. Ambos pueden ser dispersiones de un sólido en un líquido, sin embargo, el tamaño de partícula de una suspensión es de tal modo que la sedimentación ocurre debido a la fuerza de la gravedad, mientras que el tamaño de partícula de un coloide es bastante pequeño así que la energía térmica o movimiento Browniano es suficiente para mantener las partículas uniformemente dispersas y prevenir la sedimentación.⁽⁹⁾

Hay ciertos criterios que una suspensión bien formulada debe cumplir. Los tres puntos principales en relación con las suspensiones son:

- 1) Asegurar la dispersión adecuada de las partículas en el vehículo.
- 2) Reducir al mínimo la sedimentación de las partículas dispersas.
- 3) Prevenir que estas partículas formen una pasta dura, en el caso de que sedimenten.

II.13.1 Floculación y defloculación.

Las partículas sólidas que se encuentran dispersadas en una fase líquida son portadoras de cierta carga eléctrica superficial. al existir una diferencia de potencial entre la superficie de la partícula y el medio líquido se conoce con el nombre de potencial zeta.

Cuando el valor del potencial zeta es relativamente alto (por ejemplo 25mV) se observa, que entre dos partículas existe una fuerza de repulsión mayor que una fuerza de atracción, en consecuencia estas tenderán a dispersarse y se dice entonces que se encuentran *defloculadas*. Por el contrario si se adiciona un ion capaz de adsorberse sobre la superficie, cuya carga sea de signo opuesto al de las partículas, el potencial tenderá a bajar progresivamente, hasta cierto punto donde la fuerza de repulsión entre partículas sean mínimas, haciendo que predominen las fuerza de atracción, bajo estas condiciones las partículas se irán acercando cada vez mas hasta llegar a formar agregados laxos, llamados floculos. Entonces se dice que el sistema esta *floculado*.^(10,11)

Cuadro 1.1. Propiedades relativas de las partículas floculadas y defloculadas en suspensión.

Defloculadas.

- Las partículas existen en suspensión como entidades separadas.
- La sedimentación es baja las partículas sedimentan por separado.
- Un sedimento se forma lentamente.
- El sedimento se hace compacto, debido al peso de las capas superiores de material sedimentado.
- La suspensión tiene un aspecto agradable, el material suspendido permanece así por un tiempo relativamente largo.

Floculadas.

- Las partículas forman agregados laxos.
- La sedimentación es rápida porque las partículas sedimentan en floculos.
- Un sedimento se forma rápidamente.
- El sedimento es poco compacto, y es fácil redispersar.
- La suspensión es un poco desagradable, debido a la rápida sedimentación.^(3,6)

II.13.2 Vehículos estructurados.

Los vehículos estructurados por lo general son soluciones acuosas de polímeros que por lo general están cargados negativamente. Los ejemplos típicos son: metilcelulosa, carboximetilcelulosa, bentonita y carbopol. La concentración dependerá de la consistencia que se desee dar a la suspensión.

Funcionan como agentes de suspensión impartiendo viscosidad al medio y como tal reducen la velocidad de sedimentación de las partículas dispersas.

Idealmente estos agentes forman sistemas pseudoplásticos o plásticos que se hacen fluidos por agitación.

II.13.3 Fluido Newtoniano y No Newtoniano.

Fluido. Es una sustancia que no mantiene permanentemente una distorsión o deformación. Es toda sustancia que adopta la forma del recipiente que lo contiene.

Cuando se aplica una fuerza externa a un fluido, esta origina una deformación, que se denomina flujo. Si esta fuerza F se aplica sobre un área A de la superficie de un fluido en contacto con un plano estacionario, la capa superior del fluido se desplazara con una velocidad V mientras que la capa en contacto con el plano permanecerá estacionaria. La capa superior a su vez arrastra a la capa subyacente, con una velocidad menor y está a su vez arrastra a al siguiente creando un gradiente de velocidad dentro del fluido dv/dy y se le denomina velocidad de cizalla o gradiente de cizalla y a la fuerza que se ejerce por unidad de área F/A se le denomina fuerza de cizalla o tensión de cizalla, τ .

Para los fluidos conocidos como Newtonianos existe una relación lineal entre la fuerza cizallante y el gradiente de velocidad. La viscosidad dinámica o coeficiente de viscosidad (η) se define como la relación entre la fuerza de cizalla y el gradiente de cizalla. (Ecuación 1)

$$\text{Ecuación 1. } \eta = \tau / \text{gradiente de cizalla.}$$

No todos los fluidos se adaptan a este comportamiento es decir, no siguen la relación lineal entre la fuerza cizallante y el gradiente de cizalla. Tales fluidos se conocen como No Newtonianos. Ejemplos de estos fluidos son soluciones concentradas de macromoléculas como: bentonita, carbopol, carboximetilcelulosa, almidones, gomas y proteínas.

II.13.4 Sedimentación y su control.

Para poder controlar la sedimentación en una suspensión es importante que el farmacéutico conozca los diversos factores físicos que la rigen y afectan para así poder ofrecer un producto que logre mantenerse estable durante un largo periodo de tiempo.

II.13.4.1 Velocidad de sedimentación.

La velocidad de sedimentación en una suspensión esta relacionada con el tamaño de las partículas, así como con la densidad y viscosidad del medio de suspensión. No obstante el movimiento browniano así como la ausencia o presencia de la floculación ejercen un factor importante en la velocidad de sedimentación de una suspensión.

La ecuación de Stokes se utiliza normalmente para calcular la velocidad de sedimentación y se expresa como:

$$V = \frac{2r^2(\rho_1 - \rho_2)g}{9\eta}$$

Donde:

- V = velocidad final en cm/seg.
- r = radio de las partículas en cm.
- ρ_1, ρ_2 = densidades (g/cm^3) de la fase dispersa y del medio de dispersión, respectivamente.
- g = fuerza de la gravedad (980.7 cm/seg^2).
- η = viscosidad del medio de suspensión expresado en poises (g/cm/seg).

La ley de Stokes se cumple solo si el movimiento hacia abajo de las partículas no es lo suficientemente rápido como para causar turbulencia.^(3,7,10)

II.13.4.2 Volumen de sedimentación.

Uno de los parámetros mas importantes para la estabilidad física de suspensiones son el volumen relativo de sedimento (V_S = el volumen de sedimento / el volumen total) y el redispersamiento, que se evaluara después de 1-4 semanas que hayan pasado desde la obtención del producto.

Cuando $VS = 1$, no hay sedimento aparente aun cuando el sistema se encuentre floculado y por ende esta sería la suspensión ideal, debido a que en estas condiciones no habrá sedimentación ni compactación, mas aún, la suspensión es estéticamente agradable ya que no existe un sobre nadante claro visible.⁽⁹⁾

Varios excipientes farmacéuticos con diferentes funciones pueden ser usados para estabilizar suspensiones.

II.13.5 Ángulo de contacto.

Cuando un líquido se posa sobre la superficie de un sólido y es capaz de extenderse sobre el, se dice que el líquido moja al sólido con un ángulo θ cuyo valor tiende a cero. Por el contrario si el líquido se posa sobre el sólido y este no es capaz de extenderse sobre el, entonces se dice que el líquido no es capaz de mojar al sólido.

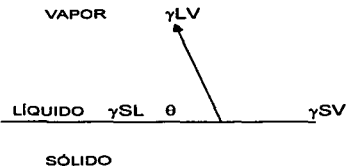
El ángulo formado entre un líquido y un sólido en la interfase líquido-sólido-gas, es conocido como ángulo de contacto (θ). Por convención cuando la humectación es completa el ángulo de contacto es cero; en caso contrario, cuando esta no ocurre, el valor de θ tiende a ir aumentando hasta un valor de 180° donde una forma esférica hace contacto con el sólido, en un solo punto.

Para poder expresar al ángulo de contacto en términos de equilibrio sólido-líquido-aire, uno puede balancear las fuerzas paralelas de la superficie del sólido en el punto de contacto entre las tres fases como lo expresa al siguiente ecuación.

$$\gamma_{SV} = \gamma_{SL} + \gamma_{LV} \cos\theta$$

Donde γ_{SV} , γ_{SL} , γ_{LV} representan la energía libre de superficie por unidad de área de las interfases sólido-gas, sólido-líquido, y líquido-gas, respectivamente.

Esquemáticamente podemos observar este fenómeno por medio de la siguiente figura.



Se observa las fuerzas interactuando, de una gota de un líquido que no moja exhibiendo un ángulo de contacto.

Por lo tanto mientras pequeño sea el ángulo de contacto abra una mejor humectación y mientras mayor sea el ángulo de contacto, la humectación disminuye.

II.13.5 Usos de las suspensiones.

Las suspensiones son básicamente usadas para elaborar preparaciones líquidas de fármacos que no se pueden preparar como soluciones. El fármaco no se puede solubilizar por uso de cosolventes, tensoactivos, etc.

Haciendo uso de ellas podemos tener varias rutas de administración, en las que se incluyen; tópica, oral, parenteral, oftálmica, ótica y nasal, dándonos por consiguiente varias ventajas.

Algunas de las ventajas en relación a suspensiones de uso tópico son:

- Se evita la degradación del principio activo en un mayor tiempo, en comparación donde se tiene en solución.
- Se permite la liberación del principio activo paulatinamente, lo que hace que se tenga un mayor tiempo de exposición.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- En comparación con el método de fabricación de algunas cremas, el método de fabricación de una suspensión es mucho más sencillo.

II.13.6 Componentes.

Los componentes principales de una suspensión son: el fármaco o principio activo, agente humectante, agente de suspensión o estabilizador, agente emoliente, agente dispersante y conservadores.

Fármaco o principio activo.

Típicamente la distribución del tamaño de partícula oscila entre 1-50 μ . La superficie del fármaco puede ser hidrofílica o hidrofóbica sin embargo estos últimos presentan dificultad para ser dispersados en un medio acuoso.

CALAMINA(OXIDO DE ZINC).⁽⁹⁾

Descripción:

Poivo fino rosado, libre de arenillas, pasa en su totalidad a través de tamices de malla estándar No. 100, es inodoro y prácticamente insípido.

Insoluble en agua, soluble en ácidos diluidos, aceites minerales.

La calamina es un óxido de zinc que se prepara por calcinación de carbonato de zinc natural. Las impurezas de hierro presentes en el mineral se convierten en óxidos de hierro hidratados y dan al óxido de zinc un color análogo al de la piel, lo cual resulta conveniente por motivos de índole cosmética. Por lo cual la calamina se compone por una mezcla de óxido de zinc (98%) y óxido férrico (2% aprox.)

Usos:

Ampliamente usado en la industria farmacéutica, cosmética y veterinaria, como limpiador tópico, suavizante, astringente, protector de eczemas y escoriaciones ligeras de la piel, además da opacidad a la piel

Agente humectante.

Los humectantes son sustancias higroscópicas que poseen la propiedad de absorber vapor de agua de la humedad del aire hasta alcanzar un cierto grado de dilución, reducen la desecación de un producto cosmético que puede presentarse en cualquier momento entre la fabricación y el uso final del consumidor.

De igual manera en la piel crea una película sobre la dermis evitando que esta pierda agua. Un humectante colabora a proporcionar un control de uso, pues reduce la velocidad a que desaparece el agua y disminuye la viscosidad.

GLICERINA.⁽⁹⁾**Descripción:**

Es un alcohol trivalente que se obtiene como subproducto de la fabricación de jabón y ácidos grasos a partir de aceites y grasas. Líquido espeso sabor dulce suave. Miscible en agua y alcohol. Insoluble en benceno, cloroformo, tetracloruro de carbono.

Sinónimos: Glicerol, aceite dulce.

Usos:

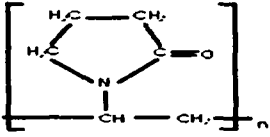
Como solvente, humectante, plastificador, emoliente, endulzante. Para manufactura de dinamita, cosméticos, jabón, licores, tintas, lubricantes, pegamentos en fermentación de nutrientes para la producción de antibióticos

Agente de suspensión y estabilizador

Los agentes de suspensión son utilizados para prevenir la sedimentación por medio de un aumento en la viscosidad del medio.

KOLLIDON CL-M.⁽¹⁾

Descripción y usos: El uso de Kollidon CL-M, como agente de suspensión y estabilizador de suspensiones en preparaciones farmacéuticas, no tiene nada que ver con el principio de incrementar la viscosidad del medio, ya que su uso dentro de un rango de 5 - 9 % no tiene efecto alguno en el cambio de la viscosidad, pero fuertemente reduce la proporción de sedimentación y facilita el redispersamiento de las partículas. La viscosidad de las suspensiones con menos del 10% es la misma que del agua, por arriba de este porcentaje las soluciones se hacen mas viscosas. Su principal aplicación es como un estabilizador de suspensiones.

Kollidon® CL-M	
Nombre Químico	Polyvinylpyrrolidone, povidone
Naturaleza Química	

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Agente de suspensión.

Los agentes de suspensión son materiales que se adicionan a una suspensión para incrementar la viscosidad y retardar la sedimentación. Hay muchos materiales que tienen este tipo de acción dentro de los cuales se encuentran a la celulosa y sus derivados, gomas naturales, polímeros sintéticos.

CARBOXIMETILCELULOSA ALTA VISCOSIDAD.⁽⁹⁾

Descripción:

Gránulos blancos. Soluble en agua dependiendo del grado de sustitución. Tiene varios grados de viscosidad (5-2000 centipoises en 1% solución). La solubilidad es la misma en agua caliente que en agua fría, contiene 6.5-9.5% de sodio, calculado sobre la base seca. La presencia de sales de metales tiene poca influencia en la alta viscosidad.

Sinónimos:

CMC, Carboximetilcelulosa de Sodio

Usos:

Es un auxiliar farmacéutico, (agente de suspensión) ; excipiente para tabletas, agente para incrementar la viscosidad.

- El uso de un preparado conocido como Avicel RC/CL es un coprecipitado de celulosa microcristalina en combinación con otros derivados de celulosa, que actúa como un agente suspensor aumentando la viscosidad.

Agente emoliente.

Agente que reblandece y suaviza la parte en que se aplica.

BASE DE ABSORCIÓN LÍQUIDA (LANOLINA ANHIDRA).⁽⁹⁾

Descripción:

Lanolina es una secreción de las ovejas que se impregna en la lana.

Lanolina anhidra es una pasta grasosa amarillenta con ligero olor característico. Punto de fusión 38-42°. Prácticamente insoluble en agua, pero si bien miscible con hasta 2 partes de agua sin separarse formando una mezcla cremosa blanca. Mas soluble en alcohol caliente, benceno y cloroformo.

Sinónimos: Grasa de lana

Usos: Se usa como base para muchas pomadas, cremas, lociones. Puede actuar como emoliente y emulsificante.

Conservador.

Los conservadores son requeridos en las suspensiones, porque los agentes de suspensión son excelentes medios de crecimiento para microorganismos.

METIL PARABENO.⁽⁹⁾

Descripción:

Agujas blancas. Un gramo se disuelve en 400ml de agua, 40 ml de agua caliente, 40 ml de aceite caliente. Soluble en alcohol, acetona y éter.

Sinónimos:

ácido 4-Hidroxibenzoico metilester

Usos:

Como conservador en alimentos, bebidas y cosméticos.

PROPILO PARABENO.⁽⁹⁾

Descripción:

Cristales blancos. Soluble en 2000 partes de agua. Soluble en alcohol, acetona y éter.

Sinónimos: ácido 4-Hidroxibenzoico propileter.

Usos: Como conservador en alimentos, bebidas y cosméticos.

PARTE
EXPERIMENTAL

III. Parte experimental.

III.1 PREFORMULACION.

III.2 Caracterización del principio activo.

- **DESCRIPCION.**

Calamina. Polvo fino rosado que pasa en su totalidad por tamices de malla estándar Número 100, es inodoro y prácticamente insípido.

Certificado de análisis tipo

Especificaciones	Resultados
Apariencia: polvo rosado	CUMPLE
Pureza como ZnO: 98% mínimo	98.0%
Retención M-325 0.02% más	0.010%
Cont. de Fe 5% máx.	2%
Cont. de Cd 0.003% máx.	0.0008%
Cont. de Pb 0.003% máx.	0.0016%

Los datos del presente certificado de análisis fueron proporcionados por nuestro proveedor y revisados por CEDROSA, MÉXICO, S.A. de C.V.

- **DETERMINACIÓN DE PUNTO DE FUSION.**

Este parámetro nos permitirá conocer la pureza e identificación del principio activo.

Procedimiento.

- 1) Colocar una cantidad de principio activo, que sea visible sobre el cubreobjetos.
- 2) Colocar el cubreobjetos sobre la plancha del réostato.
- 3) Ajustar el réostato a una velocidad media de calentamiento de 6 o 7.
- 4) Determinar el punto de fusión. (p.f teórico de la calima es de 1970°C)

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

• **DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTICULA.**

En esta etapa podemos conocer con que frecuencia se presentan los cambios en el tamaño de las partículas y además nos permite eliminar impurezas que se pudieran estar presentes. Esto es de suma importancia ya que dependiendo del tamaño nos puede orientar acerca de si pudiera tratarse de una suspensión ordinaria o coloidal.

Procedimiento.

- 1) Limpiar perfectamente los tamices y pesar cada uno de ellos por separado. Registrar su peso (Pi peso inicial)
- 2) Se colocan sobre una superficie plana y lisa las mallas de acero inoxidable en orden ascendente:
 - a) Base
 - b) Malla No 150
 - c) Malla No 100
 - d) Malla No 80
 - e) Malla No 60
 - f) Malla No 40
 - g) Malla No 20
 - h) Tapa
- 3) Pesar 10g de calamina, equivalentes al 100% de la muestra.
- 4) Colocar la muestra sobre la malla No 20 y tapar.
- 5) Colocar en el rotap por 10 minutos.
- 6) Pesar la cantidad de polvo retenido en cada una de las mallas.
- 7) Expresar el resultado obtenido en % retenido, en base a la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Retenido} = \frac{\text{Pf} - \text{Pi}}{\text{Masa}} \times 100$$

Pf = peso final

Pi = peso inicial

• **DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.**

En esta prueba el principio activo es sometido a diferentes condiciones drásticas de acidez, basicidad y oxidación con el fin de poder saber si existe la formación de algún producto de degradación que pudiera afectar al desarrollo del producto.

Reactivos:

H₂SO₄ 7N

NaOH 7N

H₂O₂ al 30%

Procedimiento.

Se pesaron por triplicado 100mg de calamina y se colocaron dentro de tres frascos viales con su tapón de hule, a cada frasco se le adiciona por separada cada uno de los reactivos antes señalados, el tiempo de exposición del principio activo a estas condiciones es de 8 días, al término de este periodo de tiempo se realiza una cromatografía en capa fina, para determinar si existen productos de degradación. Como fase estacionaria se uso silica gel sobre una superficie plana y de vidrio, y como fase móvil se uso una mezcla de agua – etanol en proporción 70 : 30 y como revelador se uso una cámara de yodo metálico. El criterio a evaluar fue el R.f. de la muestra, comparada contra un estándar.

El R.f. (relación al frente) representa la distancia recorrida por la fase móvil con respecto a la distancia recorrida por la muestra, por lo que sus valores oscilan de 0 a 1.

$$Rf = \frac{D_o}{D_{fm}}$$

D_o = distancia recorrida por la muestra.

D_{fm} = distancia recorrida por la fase móvil.

Cálculos para la preparación de soluciones de la prueba de degradación de la calamina.

Preparación ácido sulfúrico 7N

$$50\text{mL} \left[\frac{7\text{mEq}}{\text{mL}} \right] \left(\frac{1 \text{ mmolH}_2\text{SO}_4}{2\text{mEq}} \right) \left(\frac{98.0\text{mg}}{1\text{mmol}} \right) \left(\frac{1\text{mL}}{1.840\text{mg}} \right) = 9.3\text{mL H}_2\text{SO}_4$$

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Preparación de hidróxido de sodio 7N

$$50\text{mL} \left(\frac{7\text{mEq}}{\text{mL}} \right) \left(\frac{40\text{mEq}}{1\text{mEq}} \right) = 1400\text{mg} = 14\text{g NaOH}$$

• **COMPATIBILIDAD Y SOLUBILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO CON LOS EXCIPIENTES.**

Nota: es importante aclarar que se parte de una formulación preliminar y la tesis consiste en un proceso de optimización.

Para este análisis se colocaron 100mg del principio activo en frascos viales con 10mL de cada uno de los excipientes, por un periodo de 1 mes. Como puntos a evaluar fueron los siguientes: solubilidad, cambios de color, formación de precipitados y presencia de algún olor. Esta evaluación se realizara cada semana durante el periodo establecido.

Formulación preliminar.

Principio activo	Excipientes
C	Propilenglicol
A	Aceite mineral
L	Base de absorción líquida
A	Monoestearato de glicerilo
M	Glicerina
I	Vitamina A
N	Carboximetilcelulosa
A	Miristato de isopropilo

Tabla I. Compatibilidad del principio activo con excipientes.

Formulación propuesta.

Principio activo	Excipientes
C	kollidon CLM
A	Avicel RC 581
L	Carboximetilcelulosa
A	Glicerina
M	Base de absorción líquida
I	Propilparabeno
N	Metilparabeno
A	

Tabla 2. Compatibilidad con excipientes.

Al termino del periodo de tiempo establecido se realizaran comparaciones entre ambas formulaciones para poder decidir cual sería la mas apropiada para el proceso final del desarrollo.

III. 3 Formulación.

En base a los resultados obtenidos en el estudio de preformulación se propusieron tres formulaciones diferentes, de las cuales solo una de ellas cumple con lo esperado.

Cabe recordar que por medio de los estudios de preformulación nos permite conocer y / o determinar la estabilidad, características y compatibilidad del principio activo con una gran variedad de excipientes que pueden ser utilizados para el desarrollo y la optimización de un producto ya sea de tipo farmacéutico o cosmético.

A continuación se presenta en la tabla III, todas las formulaciones desarrolladas experimentalmente.

Calamina 1.0g
Vehículo c.b.p 100mL
FORMULACIONES

Componentes	1	2	3
Propilenglicol	1	1	—
Aceite mineral	5.0	—	—
Base de absorción	2.0	2.0	2.0
Monoestearato de glicerilo	1.5	—	—
Miristato de isopropilo	3.0	—	—
Glicerina	8.0	8.0	8.0
Vitamina A	1	1	—
Carboximetilcelulosa	2.0	2.0	2.0
Kollidon CLM	—	—	5.0
Avicel RC 581	2.0	2.0	2.0
Trietanolamina c.b.p.	pH =	pH =	pH =
	8.5 - 9	8.5 - 9	6.5 - 7

Tabla III. Formulaciones propuestas

Nota: los datos están expresados en %

Uno de los principales problemas que se encontraron fue el ajuste de pH; por tal motivo se planteo un Diseño de Experimentos para poder determinar las concentraciones necesarias de los componentes considerados para el ajuste del mismo; este diseño solo fue aplicado a la formulación número uno ya que esta fue la única que presento ese problema, sin embargo como podemos ver en la tabla XI, la formulación que arroja los resultados esperados es la número tres.

III.4 PLANTEAMIENTO DEL DISEÑO DE EXPERIMENTOS.

El Diseño Factorial es una herramienta utilizada para determinar los factores críticos en el desarrollo de un producto, así como para determinar y seleccionar la mejor formulación y también

para saber hacia que factores de nuestro diseño debemos enfocarnos para conseguir la optimización de nuestro producto.

Se realizó un Diseño de Experimentos en el cual se consideran las respuestas obtenidas (y) en función de ciertos factores (x).

Ecuación 1..... $y \propto f(x)$

Si consideramos que existe una relación lineal entre la respuesta y los factores (en su modelo mas simple de dos factores, y les damos nombres de A y B) se obtiene la ecuación siguiente:

Ecuación 2 $y = b_0 + b_1A + b_2B$

Donde : y = variable respuesta

A y B los factores a evaluar

b_0 = la ordenada al origen

b_1 y b_2 es la magnitud del efecto de los factores sobre la variable respuesta

Es importante que se tome en cuenta el efecto que presenta la interacción de ambos factores (A y B) sobre la variable respuesta (y) al hacer este análisis vemos que nuestra ecuación 2 cambia a:

Ecuación 3 $y = b_0 + b_1A + b_2B + b_3AB$

Para poder conocer el valor de la magnitud del efecto de cada uno de los factores y su interacción, es necesario realizar experimentos en los cuales se estén variando los factores involucrados. Para ello y poder simplificar este proceso se pueden tomar dos valores uno como un nivel máximo o alto representado por un símbolo (+) y un nivel mínimo o bajo representado por un símbolo (-).

Ahora para poder establecer nuestro diseño de experimentos es necesario saber a donde se desea llegar y plantear una meta y objetivo común.

Meta: Obtener una formulación óptima en suspensión que contenga calamina y sea capaz de ayudar a eliminar el exceso de grasa en la piel, además de dejar una sensación de limpieza, frescura y tersura.

Objetivo: Aplicar el Diseño de Experimentos para obtener una suspensión con un pH balanceado dentro de un valor de 6.5 –7 capaz de eliminar el exceso de grasa en la piel.

Una vez definidos la meta y el objetivo, hay que determinar el principal factor que influya en la variable respuesta y el nivel alto y bajo para cada factor.

Factores y niveles a evaluar.

De acuerdo a los resultados obtenidos en la preformulación, los factores que ejercen una mayor influencia en el pH de la suspensión son:

- Factor A: Concentración de trietanolamina.
- Factor B: Concentración de vitamina A.

Niveles.

En la tabla tres se muestran los niveles propuestos para cada factor a evaluar.

Factor	Ingrediente	Nivel alto	Nivel bajo
A	Concentración de trietanolamina	0.2%	0.4%
B	Concentración de vitamina A	1%	3%

Tabla IV. Niveles de los factores a evaluar

Una vez que se han determinado los factores y niveles a evaluar hay que determinar el número de experimentos a realizar, esto lo podemos hacer por medio de la siguiente ecuación:

$$\text{Ecuación 4..... No de experimentos} = 2^K$$

K = Número de factores a variar; en este caso son dos y por lo tanto:

No de experimentos = $2^k = 2^2 = 4$ experimentos.

Como se observa se realizaron 4 experimentos en total cada uno se hizo por duplicado, su denominación nos indica cual factor es el que se encuentra en su nivel alto.

No de experimentos	Factor		Denominación
	A	B	
1	-	-	1
2	+	-	a
3	-	+	b
4	+	+	ab

Tabla V. Número de experimentos y su interrelación.

III.5 ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO.

Con el fin de llevar a cabo un Control de Calidad en el producto, se determinaron las siguientes especificaciones, las cuales se enlistan en la tabla V.

CARACTERÍSTICAS	ESPECIFICACIÓN
Aspecto	Suspensión de color rosa claro, libre de partículas extrañas y sin presencia de precipitados
Color	Rosa claro
Olor	A fresa
PH	6.5 – 7
Volumen	100mL
Viscosidad	De 1000 – 1500cp

Tabla VI. Especificaciones del producto

III.6 PRUEBA DE CICLADO TÉRMICO.

Las pruebas de ciclado son experimentos que nos orientan en un corto plazo de tiempo a cerca de la estabilidad física y química del producto que se esta desarrollando. Los experimentos consisten en que una muestra del o los productos que se seleccionaron y se consideran ideales, son sometidos durante 24 horas a condiciones de refrigeración a 4°C. Terminado el tiempo se observa si hay algún cambio en sus propiedades organolépticas, posteriormente la misma muestra se introduce 24 horas en estufa de calentamiento cuya temperatura sea de 40°C al termino de este tiempo se evalúan nuevamente sus características para ver si no existe algún cambio. Esta determinación o evaluación se realiza durante 8 días consecutivos.

En la tabla VII se muestran las temperaturas y el tiempo al que fueron sometidas las muestras, así como la descripción del envase.

Características del envase.	Día.	Temperatura.	Tiempo de exposición.
Envase de vidrio, cilíndrico, blanco ahumado, con base plana, sin atomizador y con capacidad para 100mL.	1	40°C	24 horas
	2	4°C	24 horas
	3	40°C	24 horas
	4	4°C	24 horas
	5	40°C	24 horas
	6	4°C	24 horas
	7	40°C	24 horas
	8	4°C	24 horas

Tabla VII. Condiciones y tiempo de ciclado.

III.7 ESTABILIDAD FÍSICA

- **VISCOSIDAD.**

La determinación de la viscosidad fue realizada al producto final, por medio de un viscosímetro: Brookfield Model 1 RVT. Cuyo resultado debe estar entre los 1000 –1500cp. Esta determinación se

realiza por medio de las agujas 1 -4, cada aguja es metida dentro de la suspensión, se empieza variando las revoluciones por minuto completando el ciclo de hasta 100 rpm por cada aguja. Posteriormente se construyen las gráficas correspondientes para así poder escoger la que representa la viscosidad real del producto.

- **VOLUMEN DE SEDIMENTACION.**

Uno de los parámetros mas importantes para determinar la estabilidad física de una suspensión es el volumen relativo de sedimento ($VS = \frac{\text{el volumen del sedimento}}{\text{el volumen total}}$) y el redispersamiento, que se evaluará después de 1-4 semanas que hayan pasado desde la obtención del producto, en su envase primario.

- **IRRITABILIDAD EN LA PIEL.**

Con el fin de poder conocer si el producto es causante de una reacción de sensibilidad en la piel es necesario realizar la prueba de irritabilidad.

Esta prueba se realizo con la participación de 30 personas ofrecidas como voluntarios.

La técnica consiste⁽¹⁶⁾ en aplicar hasta 4 parches por brazo, con un espacio mínimo entre los bordes de 2cm.

Los parches se aplican en la superficie lateral del brazo entre el hombro y el codo, con el brazo en posición relajada al lado del cuerpo. Hay que tener bien identificados los sitios de aplicación con dos puntos arriba y uno abajo. La cantidad a aplicar es de 0,3mL de la presentación original. Una vez aplicada, se deja secar por 15 minutos, posteriormente se les coloca un parche de algodón, de 4 a 8 telas de gasa, este parche se les deja por un período de 4 horas (tiempo permitido por el voluntario) al termino de este período de tiempo se procede a la evaluación, misma que consiste en asignar valores numéricos desde 0 (no se presenta reacción visible) hasta un valor de 4 (vesículas generalizadas o eritema llegando a color de betabel o edema que se extiende mas allá del área del parche).

RESULTADOS

IV. RESULTADOS Y ANÁLISIS

IV.1. PREFORMULACION.

IV.2 CARACTERISACION DEL PRINCIPIO ACTIVO.

- **DESCRIPCIÓN.**

	Especificación	Resultados
Calamina	Poivo fino rosado que pasa en su totalidad por tamices de malla No 100, es inodoro.	Cumple

Tabla VIII. Determinación de características organolépticas.

La descripción del principio activo, nos ayuda a identificarlo físicamente de una manera mucho mas rápida.

- **PUNTO DE FUSIÓN.**

Principio activo	Especificación	Resultado
Calamina	1970° C	Superior a 300° C

Tabla IX. Determinación del punto de fusión.

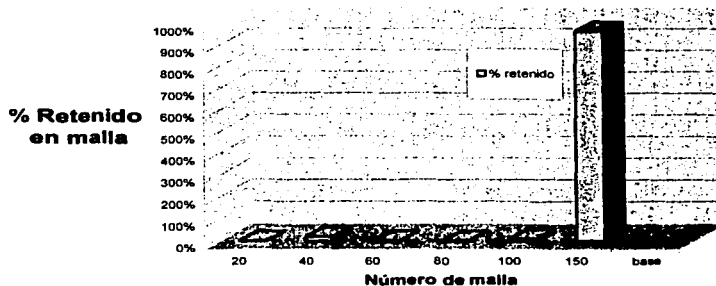
El punto de fusión es un parámetro que puede ser usado para tener una idea de la pureza del principio activo, como se observa en la tabla número IX el punto de fusión del producto es superior a los 300°C, debido a que el reostato pfisher no presenta una escala superior al de dicho valor no fue posible determinarlo con exactitud, por tal motivo se descarta esta prueba y en su lugar se sugiere hacer la prueba de residuos de ignición.

• **DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA.**

NO DE MALLA	% RETENIDO
20	0
40	2.0
60	0
80	0
100	1.0
150	97.0
base	0

Tabla No X. Determinación del tamaño de partícula del principio activo.

Distribución de tamaño de partícula.



Gráfica No 1.

En esta grafica se observa el tamaño de partícula del principio activo que tiende a ser pequeño, y homogéneo cumpliendo con lo establecido en el certificado del proveedor.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- **DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.**

A continuación se presentan los resultados obtenidos del análisis por cromatografía en capa fina del principio activo.

CONDICIONES	Rf
Calamina estándar	0.44
H ₂ SO ₄ 7N	0.44
NaOH 7N	0.2
H ₂ O ₂	0.0

Tabla No XI. Análisis cromatográfico del principio activo después la prueba de degradación.

Se observa que el principio activo es estable en condiciones ácidas, por lo tanto hay que lograr mantener ese parámetro lo mas cercano a esas condiciones.

- **COMPATIBILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO CON EXCIPIENTES.**

EXCIPIENTES	OBSERVACIONES
Propilenglicol	No hay cambios
Aceite mineral	No hay cambios
Base de absorción líquida	No hay cambios
Monosteato de glicerilo	No hay cambios
Miristato de Isopropilo	No hay cambios
Glicerina	No hay cambios
Vitamina A	No hay cambios
Carboximetilcelulosa	No hay cambios
Kolidón CLM	No hay cambios

Avicel RC 581	No hay cambios
---------------	----------------

Tabla No XII. Compatibilidad con excipientes

Como se observa, aparentemente el principio activo no presenta solubilidad, por lo tanto se tendrá que tener en suspensión y tampoco presenta la formación de precipitados, cambios de color o presencia de partículas extrañas.

IV.3 FORMULACIÓN.

A continuación se presentan los resultados obtenidos de las formulaciones propuestas, siendo la número tres la que arroja los mejores resultados.

FORMULACIONES	CARACTERÍSTICAS PRESENTADAS.
1	Color rosa claro, sin partículas extrañas, pH 8.5-9, olor a fresa, presenta separación de fases al término de una semana y el redispersamiento no es muy bueno.
2	Color rosa claro, sin partículas extrañas, pH 8.5 -9 olor a fresa, no hay una incorporación de la vitamina A.
3	Color rosa claro, sin presencia de partículas extrañas, pH de 6.5 -7, olor a fresa, estéticamente agradable ya que no presenta sedimentación ni separación de fases.

Tabla No XIII. Formulaciones.

Como se puede observar la formulación que cumple con los parámetros deseados es la número tres.

IV.4 DISEÑO DE EXPERIMENTOS. (MÉTODO DE SIGNOS CONTRASTE)

Resultados obtenidos:

Diseño factorial 2²

Hipótesis.

Ho: El efecto del factor A ó el factor B o la interacción AB = 0

Ha: El efecto del factor A ó el factor B ó la interacción AB ≠ 0

Factor A: Concentración de trietanolamina	Factor B: Concentración de vitamina A
---	---------------------------------------

Nivel bajo: 0.2%	Nivel bajo: 1%
Nivel alto: 0.4%	Nivel alto: 3%

Variable respuesta (Y) = pH de la suspensión.

Diseño experimentos 2²

	A	B	AB	Y1	Y2	Y3	SUMA	X	Contraste	Efecto	Coefficiente
1	-	-	+	6.6	6.5	6.5	19.6	6.5	83.8	13.97	6.985
A	+	-	-	7.2	7.3	7.3	21.8	7.2	6.8	1.13	0.565
B	-	+	-	6.3	6.2	6.4	18.9	6.3	1	0.17	0.085
ab	+	+	+	7.8	7.9	7.8	23.5	7.8	2.4	0.4	0.2

Σtotal 83.8

X 6.98

Tabla No XIV. Diseño de experimentos.

Contraste = $\Sigma (+) - \Sigma (-)$

Efecto = $\frac{\text{Contraste}}{2^{k-1} \times r}$; donde r es el número de replicas.

Coefficiente = $\frac{\text{Efecto}}{2}$

FV	G. L	SC	CM	F
A	1	3.85	3.85	836.6
B	1	0.083	0.083	18.04
AB	1	0.48	0.48	104.34
Error	8	0.037	0.046	
Total	11	4.45		

Tabla No XV. Análisis de varianza.

Estadísticamente significativos, $F(0.05, 1, 8) = 5.32$ F teórica

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Suma de cuadrados(SC): $SC(\text{Factor}) = \frac{(\text{Contraste})^2}{2^n \times r}$

Suma de cuadrados totales(SC_T) = $S^2 \times (N - 1)$

Donde: S = Desviación estándar de las respuestas obtenidas

N = número de respuestas

Grados de libertad (GL): = $n - 1$

Donde: n = número de niveles

Grados de libertad totales($G.L_T$):= $N - 1$

Donde: N = número de experimentos realizados.

Grados de libertad residuales ($G.L_R$)= $G.L_T - \sum GL$

Donde: $\sum G.L$ = suma de los grados de libertad

Cuadros medios(CM)= $\frac{SC(\text{factor})}{G.L(\text{factor})}$

$F = \frac{CM(\text{factor})}{CM_{\text{error}}}$

En base a los resultados obtenidos del análisis de varianza se observa que los factores A, B y la interacción AB tienen significancia estadística, por lo cual la hipótesis nula se rechaza y se acepta la hipótesis alterna.

Obteniéndose así la siguiente ecuación:

$$Y = 6.987 + 0.565A + 0.085B + 0.2AB + E$$

En la figura VII se muestra la gráfica de superficie de las respuestas obtenidas, en la cual se indica la zona donde se encuentran las condiciones óptimas para el ajuste de pH de la suspensión.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA DE SUPERFICIE DE LAS RESPUESTAS.

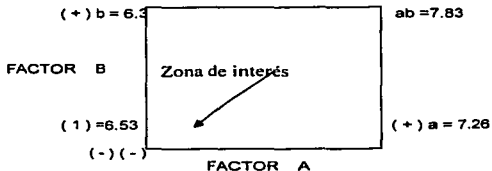


Figura IV. FACTOR A. Concentración de trietanolamina
FACTOR B. Concentración de vitamina A

IV.5 PRUEBA DE CICLADO TERMICO.

Después de haber sometido el lote piloto a las pruebas de ciclado por un periodo de una semana, estos fueron evaluados, para determinar si cumplían con la estabilidad térmica y ver si el material de envase le confería protección al producto.

Las características de calidad que debe cumplir el producto después del ciclado térmico se encuentran enlistadas en la tabla número V y los resultados son presentados en la tabla número XIV.

CÁRACTERÍSTICAS	ESPECIFICACIÓN	RESULTADOS.
Aspecto	Suspensión de color rosa claro, libre de partículas extrañas y sin presencia de precipitados	CUMPLE
Color	Rosa claro	CUMPLE
Olor	A fresa	CUMPLE
PH	6.5 - 7	CUMPLE
Volumen	100mL	CUMPLE
Viscosidad	De 1000 - 1500cp	CUMPLE

Tabla No XVI. Resultados del ciclado térmico.

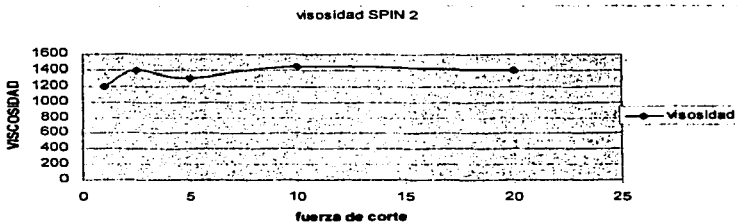
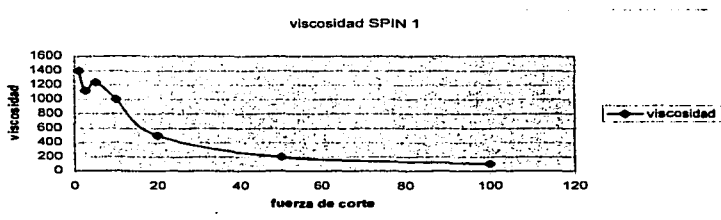
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Para evaluar si el principio activo no sufrió degradación durante el periodo de ciclado, se realizó una cromatoplaca, con las características ya antes mencionadas y se observo que el R.f. seguía siendo el mismo de 0.44.

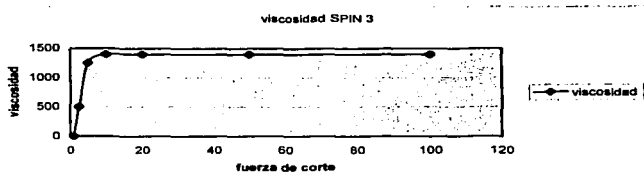
IV.6 ESTABILIDAD FISICA

- **VISCOSIDAD.**

Una vez elaboradas las gráficas de viscosidad en función del esfuerzo cortante, se evalúan para determinar cual se adapta mas al modelo No Newtoniano.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Gráfica 2. viscosidad de la suspensión.

Como podemos observar las gráficas con spin 2 y 3 son las que mas se adaptan al modelo de la suspensión (No Newtoniano) en cambio la gráfica con el spin 1 sale completamente de lo estipulado ya que sigue un comportamiento distinto a los fluidos No Newtonianos y por lo tanto es descartada, la gráfica que corresponde mas a lo esperado es la del spin 2.

• **VOLUMEN DE SEDIMENTACIÓN.**

Como ya se menciona uno de los parámetros mas importantes a evaluar es el volumen relativo de sedimento o volumen de sedimentación (VS) y el redispersamiento, ambos fueron medidos después de cuatro semanas encontrándose:

$$VS_1 = 100\text{mL}/100\text{mL} = 1$$

$$VS_2 = 100\text{mL}/100\text{mL} = 1$$

$$VS_3 = 98\text{mL}/100\text{mL} = 0.98$$

$$VS_4 = 97\text{mL}/100\text{mL} = 0.97$$

Tiempo en semanas	Volumen de sedimento (VS)
1	1
2	1
3	0.98
4	0.97

Tabla No XVIII. Volumen de sedimentación

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

El producto se encontraba en envase primario y en posición vertical. Como se puede ver no hay sedimento formado como tal, la suspensión tiene una apariencia estéticamente agradable ya que no existe un sobrenadate claro visible, por lo tanto se deduce que el uso del *KOLLIDON* cumple con su función encontrada en la bibliografía como un muy buen agente estabilizante de suspensiones.

• **IRRITABILIDAD EN LA PIEL.**

Después de haber sido sometidos los 30 sujetos voluntarios a esta prueba, se obtuvieron los siguientes resultados.

PADECIMIENTO PROVOCADO	FRECUENCIA
Comezón	0
Enrojecimiento	0
Eritema	0
Formación de pápula	0
Inflamación	0
TOTAL	30

Tabla No. XIX. Irritabilidad en la piel.

ANÁLISIS GENERAL DE RESULTADOS.

En base a los resultados obtenidos se observa que el tamaño de la partícula es muy pequeño ya que paso casi en toda su totalidad por tamices de malla No 100 eliminando a su paso las impurezas y homogenizando el tamaño de partícula.

Al momento de caracterizar el principio activo se decidió hacer la determinación del punto de fusión pero vemos que no se logró obtener el resultado encontrado en la bibliografía (de 1500°C) cabe recordar que este valor corresponde al punto de fusión del óxido de zinc como tal mas no como mezcla; al existir la combinación con óxido de hierro se presupondría que este valor debería disminuir, mas sin embargo al encontrar otras combinaciones del óxido de zinc con otros elementos el punto de fusión disminuye pero muy poco, por consiguiente se podría pensar que para esta combinación el punto de fusión disminuye de la misma manera. Si nos basamos en que

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

el principio activo estuviera puro, es decir óxido de zinc únicamente, vemos que de cualquier modo sería imposible medir su punto de fusión ya que la capacidad del equipo de laboratorio (RIOSTATO) no llegaba en escala hasta ese valor y por ende no se pudo comprobar. Así mismo se observa en las pruebas de degradación que el principio activo solo presenta estabilidad en condiciones ácidas y por ende un factor importante a considerar es el pH y si esto lo aunamos a que el pH de la piel es ligeramente ácido entonces este factor se considera importante para la formulación y obtención del producto final.

En lo que se refiere a la compatibilidad y solubilidad con los excipientes, se observa que el principio activo no es soluble en ninguno de ellos y tampoco reacciona con los mismos ya que no hubo presencia de partículas extrañas, cambio de color, formación de olores extraños, por lo tanto se sigue con la idea de mantenerlo en suspensión.

En la parte del diseño de experimentos se observa que hay una zona de trabajo en la cual se pueden obtener las condiciones necesarias para obtener la respuesta deseada de pH, sin embargo esto no aplico de forma idónea debido a que el producto resultante no correspondía con las características requeridas ya que este presentaba separación de fases y que por medio de agitación se resuspendía, pero inmediatamente sedimentaba y por lo tanto no correspondía con una apariencia estéticamente agradable.

Como ya se había mencionado la formulación que daba los resultados esperados es la número tres ya que si cumple con las especificaciones requeridas, es por ello que fue sometida a las demás pruebas, dando por consiguiente los resultados ya presentados.

En lo que se refiere al ciclado térmico, se observa que la muestra contenida en su envase primario de vidrio no presentaba ningún cambio en cuanto a sus propiedades físicas, es decir, no hubo modificaciones en su apariencia como color, olor y la suspensión se encontraba sin sedimentar y sin presencia de partículas extrañas, ni precipitados.

Con lo que respecta a los resultados en c.c.f. tampoco se observó degradación del principio activo, por lo que la formulación es térmicamente estable bajo las condiciones evaluadas.

En lo que se refiere a la viscosidad se obtuvo una suspensión con un valor dentro del rango de 1000 –1500cp que corresponde con lo que se esperaba encontrar. Así mismo se observa que en la

prueba de volumen de sedimentación, el producto no sedimenta a lo largo del periodo establecido (4 semanas) y por ende vemos que el *Kollidon*, usado como agente estabilizador y de suspensión, cumple con su función y corresponde con lo que se encuentra en la bibliografía.

Por lo tanto se observa que la suspensión es física y químicamente estable.

En lo que se refiere a la prueba de irritabilidad en la piel se observa que ninguno de los voluntarios, no presenta molestia, ni reacción visible, por lo tanto se les asigno un valor numérico de cero, sin embargo el estudio requería de por lo menos 7 días, según la NOM-039-SSA1-1993, pero debido a que los pacientes no contaban con mas tiempo disponible, solo se pudo realizar el tiempo indicado.

Por las observaciones obtenidas a lo largo de la realización del producto, a continuación se propone un proceso de fabricación para la suspensión.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

prueba de volumen de sedimentación, el producto no sedimenta a lo largo del periodo establecido (4 semanas) y por ende vemos que el *Kollidon*, usado como agente estabilizador y de suspensión, cumple con su función y corresponde con lo que se encuentra en la bibliografía.

Por lo tanto se observa que la suspensión es física y químicamente estable.

En lo que se refiere a la prueba de irritabilidad en la piel se observa que ninguno de los voluntarios, no presenta molestia, ni reacción visible, por lo tanto se les asigno un valor numérico de cero, sin embargo el estudio requería de por lo menos 7 días, según la NOM-039-SSA1-1993, pero debido a que los pacientes no contaban con mas tiempo disponible, solo se pudo realizar el tiempo indicado.

Por las observaciones obtenidas a lo largo de la realización del producto, a continuación se propone un proceso de fabricación para la suspensión.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Suspensión astringente de calamina.			PNO DE MANUFACTURA	
			PNO No. 1	Pág. 1 de 4
ESCRITA POR: EDGAR	REVISADA POR: ERNESTINA	APROBADA POR: ADRIANA	EN VIGOR ENERO, 2003	
GARCÍA ROMERO, HERNÁNDEZ GARCÍA, BRITO MARTÍNEZ			SUBSTITUYE A: NUEVO	
1.0.- TAMAÑO ESTÁNDAR DEL LOTE: 100mL				
2.0.- DESCRIPCIÓN: suspensión líquida, color rosa claro homogéneo, sin material extraño suspendido, olor a fresa.				
3.0.- FORMULACIÓN.				
INGREDIENTES: c / a 100mL				
Calamina 1.0g				
Kollidon CL 5.0g				
Avicel RC 581 2.0g				
Carboximetilcelulosa 2.0g				
Glicerina 8.0mL				
Base de absorción líquida 2.0mL				
Propilparabeno 0.1g				
Metilparabeno 0.2g				
Agua destilada c.b.p. 100.0mL				
4.0 MATERIAL Y EQUIPO.				
4.1 MATERIAL				
- 3 vasos de precipitados de 250mL				
- 2 agitadores de vidrio				
- 1 espátula cromo- níquel				
- 2 pipetas graduadas de 10ml				
TESIS CON FALLA DE ORIGEN				



Laboratorio de
**Tecnología
Farmacéutica**



Suspensión astringente de calamina.			PNO DE MANUFACTURA	
			PNO No. 2	Pág. 2 de 4
ESCRITA POR: EDGAR	REVISADA POR: ERNESTINA	APROBADA POR: ADRIANA	EN VIGOR:	ENERO, 2003
GARCÍA ROMERO	HERNÁNDEZ GARCÍA	BRITO MARTÍNEZ	SUSTITUYE A:	NUEVO

- 1 probeta de 50mL

4.2 EQUIPO

- 1 Viscosímetro Brookfield Model 1 RVT.
- 1 Potenciómetro.
- 1 Ultraturax Kika- Werk.
- 1 Balanza analítica Sartorius Basic Modelo Balilos.

5.0 SEGURIDAD.

El personal involucrado en la manufactura y control de la suspensión astringente de calamina debe portar bata blanca, limpia y en buen estado, cerrada (abotonada), cofia, cubre bocas, guantes de cirujano en buen estado. No deberá portar ningún tipo de joyería ni maquillaje.

El personal que opere los equipos requeridos en este proceso, deberá observar cuidadosamente las instrucciones de uso, limpieza y seguridad.

6.0 PROCEDIMIENTO.

6.1 PESADO Y SURTIDO DE LAS MATERIAS PRIMAS.

- Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesado.
- Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas por pesar.
- Verificar que las materias primas estén aprobadas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Suspensión astringente de calamina.			PNO DE MANUFACTURA	
			PNO No. 3	Pág. 3 de 4
ESCRITA POR: EDGAR	REVISADA POR: ERNESTINA	APROBADA POR: ADRIANA	EN VIGOR: ENERO, 2003	
GARCÍA ROMERO	HERNÁNDEZ GARCÍA	BRITO MARTÍNEZ	SUBSTITUYE A: NUEVO	

- d) Pesar y verificar el pesado de cada una de las materias primas requeridas e identificarlas.
- e) Trasladar las materias primas al cuarto de manufactura asignado.
- f) Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesadas una vez terminado el proceso de pesado y surtido.
- g) Trasladar los contenedores al almacén correspondiente.

6.2 MANUFACTURA.

- a) Identificar el cuarto de manufactura asignado.
- b) Verificar el orden y limpieza del cuarto de manufactura asignado.
- c) Verificar las materias primas contra orden de fabricación.

6.3 PROCESO.

PARTE A:

- a) En un vaso de precipitados de 250mL, colocar 45mL de agua destilada y agregar el Avicel RC 581 y el Metilparabeno.
- b) Mezclar con ayuda de ultraturrax.

PARTE B:

- c) En otro vaso de precipitados de 250mL mezclar la carboximetilcelulosa, la calamina, la glicerina, la base de absorción líquida y el Propilparabeno, mezclar con ayuda de agitador de vidrio.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Suspensión astringente de calamina.			PNO DE MANUFACTURA	
			PNO No. 4	Pag. 4 de 4
ESCRITA POR: EDGAR	REVISADA POR: ERNESTINA	APROBADA POR: ADRIANA	EN VIGOR: ENERO, 2003	
GARCÍA ROMERO	HERNÁNDEZ GARCÍA	BRITO MARTÍNEZ	SUBSTITUYE A: NUEVO	
<p>d) Una vez mezcladas ambas partes; se incorporara la parte A, a la B, con ayuda de 20mL de agua se terminara de pasar los residuos que hayan quedado en el vaso de la parte A.</p> <p>e) Por último aforar con agua destilada a 100mL .</p> <p>7.0 DETERMINACIONES FISICOQUÍMICAS.</p> <p>a) Descripción. (suspensión color rosado, libre de partículas extrañas)</p> <p>b) pH. (6.5 – 7)</p> <p>c) Viscosidad. (1000-1500cp)</p> <p>d) Color. (homogéneo, rosado)</p> <p>e) Olor.(fresa)</p> <p>f) Irritabilidad en la piel (no debe provocar molestias, ni causar algún trastorno)</p> <p>g) Volumen. (No menor al indicado en el marbete y no mayor al 2.0%)</p> <p>h) Volumen de sedimentación.</p> <p>8.0 OBSERVACIONES.</p> <p>NINGUNA.</p> <p style="text-align: center;">TESIS CON FALLA DE ORIGEN</p>				

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES.

La fabricación de esta suspensión astringente de calamina cumplió con los siguientes puntos.

- A partir de una formulación preliminar se logro desarrollar y optimizar un proceso para la elaboración de una suspensión a base calamina la cual pueda ser utilizada en el tratamiento de las molestias provocadas por el acné o exceso de grasa en la piel,
- El producto que se obtuvo al final del proceso cumple con las características de contar con emolientes, humectantes, libre de alcohol y con una apariencia estéticamente agradable, que es capaz de competir con los productos existentes en el mercado, cuya base es de calamina.
- Se demostró a lo largo del proceso, que por medio de una cromatografía en capa fina la calamina seguía presente en la suspensión, sin presentar degradación alguna desde su caracterización hasta las pruebas de ciclado como producto final, de la misma manera se observo que la suspensión cumple en cuanto a la idea de tener un producto con viscosidad de 1000- 1500cp y además sigue el comportamiento de los Fluidos No Newtonianos, demostrando así que el producto desarrollado es térmicamente estable y además cumple con la idea de un pH ligeramente ácido a neutro.
- Independientemente de cual sea el tipo de tratamiento que se utilice, hay que recordar que se deberá continuar con un cuidado adecuado de la piel hasta que la tendencia a la presencia de acné haya pasado. No existe una cura instantánea ni permanente para el acné, pero este es controlable y el tratamiento adecuado puede prevenir la aparición de cicatrices.

Recomendaciones.

- Aunque los resultados obtenidos en la prueba de ciclado fueron apropiados, hay que recordar que no son pruebas oficiales, únicamente se consideran como resultados preliminares y por lo tanto será necesario hacer estudios de estabilidad y tiempo de vida en anaquel.

- Para poder obtener un control de calidad adecuado, se propone que se desarrolle un método analítico para poder cuantificar la cantidad del principio activo.
- En lo que se refiere a la prueba de sensibilidad o irritabilidad cutánea se recomienda que el tiempo de exposición sea de 24 horas, para así poder tener una visión mas amplia de si la persona es sensible a este producto y de ser así se recomienda discontinuar su uso.
- También se recomienda hacer la pruebas microbiológicas necesarias y en base a como lo marca la NOM-089-SSA1-1994.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Orkin Milton, Howard I. Malbach "Dermatología" El Manual Moderno, 1ra. Edición 1994 pp.3-14
 - 2.- Goodman and Gilman A. y Cols. "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica" Ed. Mc Graw-Hill Interamericana México , 9ª edición 1996.. Capítulo 64 pp1697 –1700.
 - 3.- Juan C. Gatti. "Manual de dermatología" . Undécima edición. Ed. El Ateneo 1989 pp. 356 -359
 - 4.- J.B. Wilkinson – R.J. Moore. "Cosmetología de Harry", Ediciones Díaz de Santos. 1990 pp. 3,14-19, 83-86.
 - 5.- Guía Profesional de Medicamentos. Ed. El Manual Moderno. 1993. pp.826
 - 6.- Remington. "Farmacia". 19ª edición. Ed. Médica Panamericana Buenos Aires Argentina pp.406-410, 2126, 2128, 2324-2325.
 - 7.- P. Sanz Pedrero. "Fisicoquímica para Farmacia y Biología". Masson, S.A. 1992. pp.725 –736
 - 8.- Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos 7ª edición 2000.
 - 9.- USP 24. Nf 18 pp. 273-274.
 - 10.- Gilberts, S. Banker; Christopher T. Rhodes. "Modern Pharmaceutics". Third edition. Marcel Dekker. 1996 pp. 279 –296
 - 11.- BASF Fine Chemicals. Generic Drug Formulations. First edition. 1997
 - 12.- Electro Química Mexicana. "Hoja de datos de seguridad para sustancias químicas"
 - 13.- FMC. Problem Solver and Reference Manual. 1998 pp. 3 -22
 - 14.- Cedrosa, México. Certificado de análisis tipo. 2002
 - 15.- NOM –073-SSA1-1993 (Estabilidad de medicamentos)
 - 16.- NOM -039-SSA1-1993 (Determinación de los índices de irritación ocular, primaria dérmica y sensibilización).
- DIRECCIONES ELECTRONICAS.
- 17.- [www.aad.org/pamphlets_spanish/acne.html](http://www.aad.org/pamphlets/spanish/acne.html)
 - 18.- www.tusalud.com.mx/120007.htm.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA