



FACULTAD DE FARMACIA
ESCUELA DE QUÍMICA Y FARMACIA

**INCORPORACIÓN DE NUEVOS ACTIVOS DERMOCOSMÉTICOS MEDIANTE ESTUDIOS DE
COMPATIBILIDAD Y ESTABILIDAD EN VEHÍCULOS USUALMENTE UTILIZADOS EN
FORMULACIONES MAGISTRALES**

Internado para optar al título de Químico Farmacéutico

CRISTIAN ERASMO ARAYA VERA

Director de internado: Q.F Alexis Aceituno Álvarez, PhD

Co-director de internado: Q.F Víctor Parada Contreras

2014

“No te rindas, por favor no cedas, aunque el frío quemé, aunque el miedo muerda, aunque el sol se esconda y se calle el viento, aún hay fuego en tu alma, aún hay vida en tus sueños. Porque la vida es tuya y tuyo también el deseo, porque cada día es un comienzo nuevo, porque esta es la hora y el mejor momento”

Mario Benedetti.

“La vida no es fácil, para ninguno de nosotros. Pero... ¡qué importa! Hay que perseverar y, sobre todo, tener confianza en uno mismo. Hay que sentirse dotado para realizar alguna cosa y que esa cosa hay que alcanzarla, cueste lo que cueste.”

Marie Curie.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quisiera agradecer a Dios, por permitirme llegar a esta instancia. A mis padres, por alentarme desde pequeño a ser alguien en la vida, un “profesional”. En estos seis años me llevo conmigo, experiencias, penas, alegrías, momentos difíciles, recuerdos, me llevo amigos y finalmente un concepto que me enorgullece poder haber adquirido y agradezco las palabras de aliento de ese académico que me permitieron continuar, sus palabras fueron “Resiliencia Cristian, Resiliencia”. Gracias porque no las olvidaré nunca.

Quisiera mencionar a mi mamá Liliana, a mi papá Rodolfo, a mi hermanita Kamila, mis abuelos, primos, tíos y a toda mi familia que estuvo conmigo en todo momento. También quisiera destacar la presencia de mis amigos de toda la vida, mis partner de siempre Catherine y Alexis, los quiero. A mis amigos que adquirí durante este paso por la universidad: Mi negrita hermosa: la Kari, la Mayito, la Consuelo, la Andrea y a todas las niñas, gracias sinceramente, son grandes personas. También agradecer a mis amigos y compañeros de clase: Pedro, Viviana, Carla y Eliot. Juntos pasamos durante estos seis años grandes momentos.

Agradezco también a personas muy especiales que fueron apareciendo en el camino, amigos y a mucha gente que me acompañó. No puedo dejar de mencionar a Michael, por ayudarme mucho en este último tiempo, agradezco tu calidad humana. Eres un gran partner.

Agradezco a Farmacias Cruz Verde, especialmente al Equipo de Recetario Magistral Sede Viña del Mar. Un especial agradecimiento para Mariela Rodríguez, Rodrigo Godoy y al equipo de Dermatología: Daniela, Geraldine, Susana y Carolina.

Finalmente agradezco a mis tutores, Alexis Aceituno y Victor Parada, por la oportunidad y el tiempo empleado en mi persona. Muchas gracias colegas.

Cristian Araya Vera

i. RESUMEN	5
ii. ABSTRACT	6
I. INTRODUCCIÓN.....	7
• La formulación magistral	8
• Situación en Chile y Marco Legal	10
• Formulación Magistral en Dermatología	11
• Recetario Magistral Farmacias Cruz Verde	12
• Piel: Fisiología y Farmacología	13
• Vehículos y tipos de preparados	17
• Problemas de la piel	21
• MELAVOID™	24
• AFFIPORE™	28
• Estabilidad	31
II. OBJETIVOS	35
III. MATERIALES Y MÉTODOS.....	38
IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	49
V. CONCLUSIONES	75
VI. REFERENCIAS	76
VII. ANEXOS	84

La necesidad de una terapia personalizada, pensada en un paciente en particular abre la oportunidad del desarrollo de una importante área donde el Químico Farmacéutico juega un rol indispensable, el área galénica. Junto con ello, el auge de enfermedades de la piel y sus anexos ha favorecido la búsqueda de principios activos cosméticos que pretenden ser una terapia alternativa, coadyuvante a la terapia alópata tradicional.

Farmacias Cruz Verde, junto a su unidad de recetario magistral, tomando conocimiento de esta necesidad, ha impulsado la tarea de incorporar activos cosméticos de última generación que permitan ampliar el actual arsenal disponible. Ingredientes con acción seborreguladora y despigmentante son parte de la gama de productos que el presente internado tiene como objetivo incorporar. Estos activos corresponden a AFFIPORE™ y MELAVOID™, los cuales serán evaluados según su máxima concentración de uso permitida y su compatibilidad en distintas bases dermatológicas como Serum base, gel base y crema base no comedogénica presentes en recetario magistral.

Tras su formulación estos preparados fueron sometidos a un protocolo de control de calidad que incluyó la determinación de sus características organolépticas, pH, extensibilidad, Residuo Seco y Prueba de estabilidad de centrifuga. Completado lo anterior, se procedió a realizar estudio de estabilidad física bajo tres condiciones distintas: Anaquel, Acelerado y Refrigerado. Se determinaron patrones críticos de seguimiento como pH, extensibilidad y Características organolépticas durante el transcurso de este, para finalmente reiterar el protocolo de control de calidad de manera de observar cambios significativos en las características físicas de los productos desde el inicio al final del estudio. También al término de este estudio se procedió a evaluar algunas muestras en cuanto a su estabilidad microbiológica. Los resultados obtenidos demostraron que MELAVOID y AFFIPORE son compatibles con las bases dermatológicas evaluadas. No se observaron cambios significativos al término del estudio en condiciones de anaquel y refrigerado. Bajo condiciones aceleradas hubo cambios significativos de extensibilidad y características organolépticas de algunos preparados.

ii. ABSTRACT

The necessity of a targeted therapy, focused on a particular patient, begins the opportunity to keep developing the Galenic Pharmacy (formulations), in which Pharmaceutical Chemists have a key role to play. Together with that, the rise of diseases of skin and appendages has given advantage to search cosmetic active ingredients that expect to be an alternative or complementary therapy that helps traditional allopathic therapies.

Farmacias Cruz Verde has taken into account this necessity, so it has driven the incorporation of first generation cosmetic active ingredients by adding them in its Galenic Laboratory Unit. In this way, it allows to increase the product stock that is already available. The current internship has as main objective to incorporate sebum-regulating and anti-pigment ingredients. These active ingredients are AFFIPORE™ and MELAVOID™ and they both will be evaluated by using their maximum concentration to be permitted™. Also, they will be evaluated according to compatibility with different dermatological bases like serum-base, gel-base and not-comedogenic cream-base, all of them are present in Galenic formulations.

Once the formulation was done, the preparations were subjected to a quality control protocol (in order to) that included determination of organoleptic characteristics, pH, extensibility, dry residue and centrifugal stability testing. Then, a physical stability study was performed considering three different states of conservation: shelf, accelerated and refrigerated storage conditions. Organoleptic characteristics, pH and extensibility were defined as critical monitoring patterns during the study development. Finally, the previously mentioned quality control protocol was performed at the end of the period under study in order to evaluate physical significant changes compared between the start and the end of the study. Besides, microbiological stability were also evaluated at the end of the experimental period. MELAVOID™ and AFFIPORE™ are compatible with each one of dermatological bases evaluated. Not significant changes were observed under refrigerated and shelf storage conditions in both compounds. Under accelerated storage conditions some preparation show significant changes in extensibility and organoleptic characteristic.

I. INTRODUCCIÓN

1.-La formulación Magistral

“La preparación magistral es una parte integral de la práctica farmacéutica y es esencial para brindar atención médica” (Preparación Magistral, USP 34)

“Las combinaciones medicamentosas extemporáneas o mejor llamadas formulaciones magistrales o galénicas comprenden el arte o ciencia de mezclar sustancias químicas individuales hasta obtener un producto útil” (Medina, 2003)

“Medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por el farmacéutico o bajo su dirección, para cumplimentar exactamente una prescripción facultativa detallada de las sustancias medicinales que incluye según las normas técnicas y científicas del arte farmacéutico, dispensado en una farmacia o servicio farmacéutico y con la debida información al usuario” (Real Decreto 175/2001).

“Preparado farmacéutico que se elabora en forma inmediata, conforme a una fórmula magistral prescrita por un profesional habilitado para ello a un paciente determinado o sobre la base de la simple división de una materia prima activa o producto farmacéutico registrado en el país, también prescrito profesionalmente, elaborado, en ambos casos, con un periodo de validez asignado y bajo la responsabilidad de un químico farmacéutico” (Decreto Supremo N°79/2010).

Existen diversos autores y definiciones respecto de que es la formulación o un preparado magistral, sin embargo todos coinciden en algo: El preparado magistral como una farmacoterapia segura y eficaz orientada e individualizada en un paciente en particular, de ahí surge la importancia que posee esta forma de medicación donde el farmacéutico cumple un rol fundamental. Históricamente todo medicamento prescrito por el médico se elaboraba de manera artesanal por el farmacéutico. Llama la atención que, hace solo 60 años, el 60% de los medicamentos se preparaban en las boticas y sólo a partir de los años 50 y 60 del siglo XX comienza, propiamente dicha, la era de la elaboración industrial de los medicamentos (Llanos P, 2009). Sin embargo, la industria farmacéutica no siempre cubre todas las necesidades de los pacientes. No resuelve todas las situaciones terapéuticas

personalizadas, en cuanto a dosis, formas farmacéuticas, vehículos o adaptación del medicamento a la clínica concreta del paciente. En el año 2001, el consejo general de colegios de farmacéuticos de España, publicó el documento “La formulación magistral: una opción de futuro en España”, donde reevalúan los últimos 25 años de la actividad en ese país (Sánchez-Regaña M, 2012). Este documento destaca porque es el primero e donde se expone con claridad las utilidades terapéuticas de la formulación magistral (Fig 1).

1.- Cubrir lagunas terapéuticas: Formas farmacéuticas no comercializadas, dosificaciones diferentes a las comercializadas, enfermedades raras.

2.- Situaciones de desabastecimiento y retirada de fármacos: (Ej 5- fluoracilo tópico retirado del mercado, pilocarpina oral).

3.- Facilitar la administración de fármaco al paciente.

4.- Eliminar o sustituir excipientes: Alergias, interacciones, poca tolerancia.

5.- Individualizar la composición del tratamiento: graduar la dosificación, asociación con otros principios activos, elección de vehículo adecuado.

6.-Reducir el riesgo de posibles reacciones adversas

7.- Atender un gran número de situaciones: Nutrición parenteral, terapias paliativas en enfermos terminales, radiofármacos.

Fig. 1: Utilidades reconocidas de la formulación Magistral (Modificado de Consejo general de colegios Farmacéuticos de España, 2010)

La Formulación Magistral lleva años haciendo el medicamento personalizado. El farmacéutico prepara el medicamento para un paciente determinado, totalmente adaptado a sus precisas necesidades. En el corazón del papel profesional del farmacéutico está la sencilla responsabilidad de ofrecer sabiduría, consejo y consuelo al ser humano que sufre, aumentando sus tareas profesionales de defensa del paciente ante los cada vez más complejos y potentes medicamentos y los cada vez más numerosos casos de abandono farmacológico que sufre (Corral A., 2006).

2.-Situación en Chile y Marco Legal

En los últimos años, el mercado farmacéutico en Chile, ha experimentado una fuerte expansión. Entre los años 2008 y 2012, el mercado farmacéutico ha crecido en razón de una tasa anual del 7,5 y el 8,0%. Dentro de esto destaca, el aumento considerable del número de oficinas de farmacias en el país, principalmente de las 3 grandes cadenas farmacéuticas, las cuales cubren el 90% del valor de las ventas. Según datos oficiales, en Chile existen 2719 farmacias establecidas al mes de Octubre del 2013, de estas 1303 se encuentran en la región metropolitana, 283 en la región de Valparaíso y 267 en la región del Bio Bio (Departamento de políticas farmacéuticas y profesiones médicas, MINSAL). Respecto del universo de recetarios en Chile, existen alrededor de 170 recetarios adjuntos a una oficina de farmacia privada alopáticas, de los cuales 75 se encuentran en la región metropolitana; 39 pertenecen a farmacias privadas homeopáticas, el resto se encuentran en establecimientos asistenciales públicos y privados.

Este fuerte crecimiento trajo consigo una serie de consecuencias entre las que encontramos el aumento considerable de denuncias y reportes respecto de la calidad de los preparados magistrales elaborados en las oficinas de farmacia, que daban cuenta de la urgente necesidad de fiscalizar y regular la actual legislación vigente hasta ese entonces. Tras la evidencia detectada por el trabajo conjunto entre SEREMI-ISP-UNIVERSIDADES, se concretó una propuesta que reemplazó DS 1876/1995, el cual concluyó con su publicación en el diario oficial el 22 de Enero del 2011: *Reglamento aplicable a la elaboración de preparados farmacéuticos en recetarios de farmacia*, DS 79/2010. Este nuevo reglamento que entró en vigencia 6 meses posteriores a su publicación tiene

como objetivo general contribuir al acceso a productos de calidad, seguros y efectivos para la población estableciendo y organizando los requerimientos mínimos que den cumplimiento a lo anterior. Esta norma técnica fija además las directrices respecto del registro, elaboración, almacenamiento, tenencia, traslado, expendio y dispensación de los preparados farmacéuticos y cosméticos de carácter magistral que sean prescritos por un profesional habilitado para ello. Sin embargo, aún quedan tareas pendientes que a la fecha no han podido ser resueltas, entre ellas definir un decreto respecto de los artículos transitorios que este actual reglamento menciona: la urgente necesidad de establecer una nómina de principios activos autorizados en formulación magistral y finalmente la tarea de contar con una farmacopea farmacéutica oficial oficial (F.F.O.O) que fije directrices más específicas respecto de la elaboración de preparados magistrales y oficinales en Chile.

3.-Formulación magistral en dermatología.

El auge de enfermedades que afectan a la piel y sus anexos ha tenido un crecimiento importante en la últimas dos décadas. Diversos estudios realizados en países de Latinoamérica muestran que la morbilidad dermatológica representa uno de los principales motivos de consulta en atención primaria de salud, tanto en pacientes niños como adultos. (Martínez Berré et al, 2010). . En Chile durante el año 2006 se generaron 169.000 consultas en el subsistema público de salud por Enfermedades Dermatológicas, lo que representa el 5,5% del total de consultas médicas en atención primaria durante el año 2006 (Sotomayor et al, 2010), concordante con lo mencionado por la literatura internacional respecto de que su prevalencia oscila entre un 4,85 y 10% en la comunidad. (Porta et al., 2008).

Lo anterior, destaca la necesidad de la presencia de la formulación magistral en la dermocosmética actual. Los inicios de la terapéutica dermatológica se basan en la preparación galénica, ya que a pesar del gran avance de la industria farmacéutica, aún hay deficiencias para encontrar un medicamento adecuado para cada paciente” (Medina, 2003). La formulación magistral abre la posibilidad de poder eliminar o sustituir excipientes que podrían generar un potencial problema de

tolerancia o reacción alérgica en el paciente. Sin embargo, esto va mucho más allá: el foco de la formulación magistral dermatológica es la posibilidad de poder individualizar la composición del tratamiento, esto alude a la capacidad de esta de: 1) poder graduar la dosificación de principios activos: el rango de dosificación es propio de cada principio activo, en algunos casos es muy amplio como el ácido retinoico (0,01-0,3%) y en otros más ajustados como la triamcinolona acetónido (0,05-0,2%. 2) Asociar a otros principios activos si corresponde: son muchas asociaciones descritas de utilidad terapéutica y con sinergia entre principios activos, habiendo estudios que avalan dichas asociaciones y finalmente 3) La posibilidad de elección del vehículo más adecuado para las características y enfermedad del paciente.

Toda esta evidencia llama a la necesidad de poder investigar y desarrollar nuevas formulaciones y asociaciones e ir tras la búsqueda e incorporación de nuevos activos para finalmente brindar preparados que generen un valor agregado y sean un aporte y un beneficio directo en la terapéutica del paciente.

4.-Recetario Magistral Farmacias Cruz Verde

Recetario Magistral de Farmacias Cruz Verde es una unidad especializada, destinada a atender las solicitudes de aquellos clientes que necesiten ajustar dosis, acomodar presentaciones o elaborar aquellos medicamentos que por la condición particular del paciente, requieren un medicamento a la medida.

Recetario Magistral de Farmacias Cruz Verde, tiene una trayectoria de más de 10 años trabajando para poder atender las necesidades particulares de los pacientes. Tiene el respaldo de médicos que confían en su calidad, ya que por medio de sus preparaciones han podido solucionar los problemas de salud que ellos han definido para sus pacientes con esta alternativa de terapia.

Actualmente Recetario Magistral de Farmacias Cruz Verde se encuentra autorizado para la elaboración de una variedad de tipos y formas farmacéuticas, entre las que destacan formas

farmacéuticas sólidas como papelillos y cápsulas duras, formas farmacéuticas líquidas y semisólidos como jarabes, soluciones, suspensiones, supositorios, cremas, geles y pastas entre otros.

Adicionalmente Recetario Magistral cuenta con 3 sedes a lo largo de Chile para satisfacer las necesidades terapéuticas de sus clientes: Santiago, Concepción y Viña del Mar.

El presente trabajo de internado se desarrolló en la Unidad de Productos Líquidos y semisólidos de la sede de Viña del Mar, Chile.

5.-Piel: Fisiología y Farmacología.

La piel es la cubierta externa del cuerpo humano y uno de los órganos más importantes del mismo tanto por tamaño como por sus funciones. La piel separa al organismo del medio ambiente externo y, al mismo tiempo, permite su comunicación con él mismo.

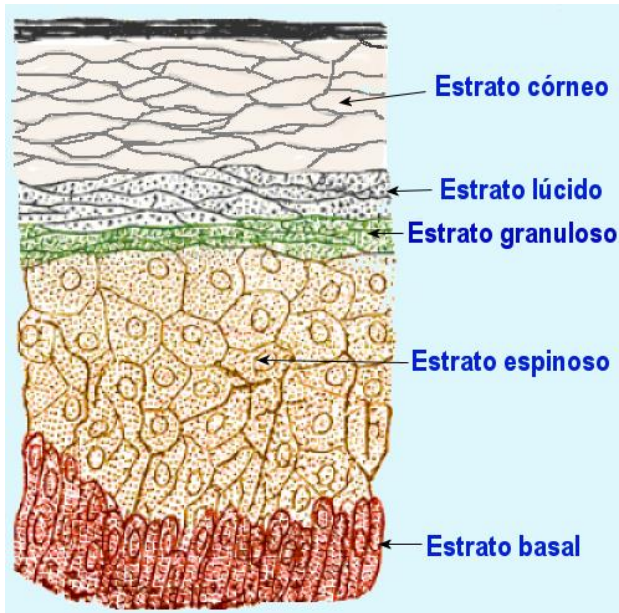
La piel sana es una barrera contra agresiones mecánicas, químicas, tóxicos, calor, frío, radiaciones ultravioleta y microorganismos patógenos. Además, la piel es esencial para el mantenimiento del equilibrio de fluidos corporales actuando como barrera ante la posible pérdida de agua (pérdida transcutánea de agua), el mantenimiento del equilibrio térmico y la transmisión de una gran cantidad de información externa que accede al organismo por el tacto, la presión, temperatura y receptores del dolor (Pérez Merino et al., 2011)

La piel es un órgano de gran tamaño, el mayor del organismo, ya que tiene una superficie de alrededor de 2m² y un peso de 4 kg, lo que supone aproximadamente el 6% del peso corporal total. Este tejido cutáneo esta constituido a su vez por tres capas bien diferenciadas: la epidermis, la dermis y la hipodermis.

- a) **La epidermis**, corresponde a una capa avascular de unas 200-500 μ de espesor, sus células se hallan poliestratificadas y separadas de la dermis por le membrana basal. Se distinguen, desde dentro hacia afuera, las siguientes subcapas, el estrato germinal, constituido por queratinoblastos y situado en la profundidad junto a la membrana basal; el cuerpo mucoso

de Malpighi, formado por división de queratinoblastos; el estrato granuloso compuesto por células ricas en gránulos de queratohialina; el estrato córneo, compuesto a su vez por dos capas, el estrato lúcido y la capa córnea, constituida por células queratinizadas sin núcleo. En la epidermis se encuentran, además, otros elementos: los melanocitos, productores de melanina, pigmento que protege al material genético de la radiación UV; las células de Langerhans relacionadas con el sistema inmunitario y las células de merkel asociadas a fibras nerviosas amielínicas.(Flórez, 2008)

b) **La dermis** es un grueso estrato conjuntivo rico en vasos, nervios y músculo liso, donde se ubican, además, las porciones profundas de los anexos cutáneos (complejos pilosebáceos, uñas y glándulas sudoríparas). Generalmente se distingue una zona de contacto con la epidermis, cuerpo papilar, y otra más profunda, reticular, en contactos con la hipodermis. Las células propias de la dermis son los fibrocitos y los mastocitos. Los primeros se encargan de la elaboración de las fibrillas de procolágeno y los segundos, de la modulación de respuestas celulares gracias a la liberación de su contenido en histamina, heparina y otros



mediadores. En la dermis se pueden encontrar también tres tipos de fibras: las colágenas, constituidas por escleroproteínas, que discurren paralelas a la superficie cutánea; las elásticas, compuestas de elastina, menos abundantes, y las reticulares, compuestas de un tipo de colágeno, forman una malla alrededor de los vasos y los adipositos. Por último, la sustancia fundamental, está formada por proteoglucanos hidrófilos de elevado peso molecular.

Fig. 2: Estratos de la epidermis (Perez M. J. & Noriega B. M, 2011)

c) **La hipodermis** o tejido adiposo subcutáneo forma el límite anatómico de la piel con los tejidos subyacentes. Está constituido por adipocitos que producen y almacenan grasa y cuyo desarrollo varía según las zonas anatómicas. En conexión con estos datos morfológicos, también es oportuno considerar el riego sanguíneo cutáneo, el cual se realiza a través de tres plexos; el hipodérmico, el dermohipodérmico y el subpapilar. En las regiones distales, además, se encuentran múltiples comunicaciones arteriovenosas (glomus) de gran importancia para la termorregulación. Por último, la inervación cutánea es compleja y está constituida por terminaciones libres procedentes de fibras amielínicas que se encuentran en la epidermis, dermis superficial y alrededor de los folículos pilosebáceos. También existen terminaciones corpusculares capsuladas y no capsuladas (células de merkel, corpúsculos de váter-Pacini, de Golgi-Mazzoni, de Meissner, de Krause y de Ruffini). Asimismo se encuentran fibras pertenecientes al sistema nervioso vegetativo, adrenérgicas y colinérgicas. Los músculos cutáneos conocidos como arrector pili son de fibra lisa y se contraen por estímulos adrenérgicos dando lugar a la <<carne de gallina>> y a la excreción de sebo.

Aspectos fisiológicos de interés farmacológico.

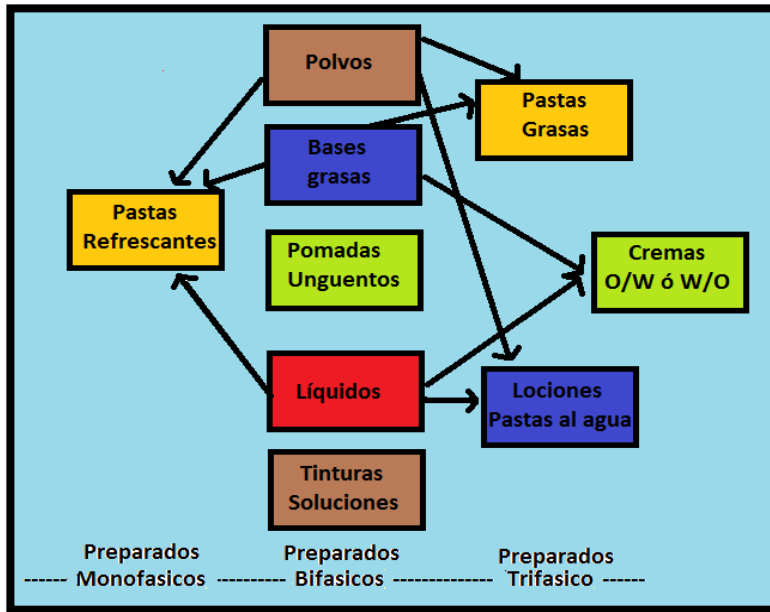
a) **Melanogénesis:** la melanina, sintetizada por los melanocitos, constituye un factor de protección fisiológica frente a las radiaciones UV. Para llevar a cabo su cometido, los melanocitos sintetizan la enzima tirosina hidroxilasa, indispensable para la conversión de tirosina en L-dopa y posteriormente esta se transforma en indol-5,6-quinona cuya polimerización origina la melanina. En realidad la melanina es una mezcla de eumelanina (de color oscuro), feomelanina (de color amarillo-rojizo) y melanina mixta. La melanina se almacena, junto con los otros materiales y enzimas, en los melanosomas, los cuales son transportados por las dendritas de los melanocitos y transferidos a los queratinocitos próximos, de suerte que cada melanocito suministra melanina a unos 30-40 queratinocitos (unidad melanocito-epidérmica). El proceso íntimo de transferencia de la melanina desde el melanosoma hasta el queratinocito no es bien conocido, pero por microscopia puede observarse que el melanosoma libre se coloca sobre el núcleo celular, como una sombrilla, para

protegerle de la radiación UV. Las diferencias raciales de la pigmentación de la piel no se deben a diferencias en el número de melanocitos, sino al grado de melanización de los melanosomas, a la actividad celular y también a la proporción de los distintos tipos de melaninas. (Florez, 2008)

b) Hidratación cutánea: Su importancia fisiológica y farmacológica se manifiesta por varios hechos: 1) múltiples e importantes procesos patológicos se acompañan de xerosis, uno de los componentes principales es la deshidratación; 2) la hidratación desempeña un papel relevante en el mantenimiento de las condiciones estéticas y fisiológicas; 3) la hidratación facilita la penetración de muchos fármacos a través de la piel (de 5 a 10 veces en el caso de los corticoides). Dentro de lo todo lo anterior, toma importancia la presencia de lípidos intercorneocitarios, sobre todo de las ceramidas en el mantenimiento de la hidratación. Cabe mencionar también que la propiedad higroscópica de la piel depende de sustratos hidrosolubles intracelulares, también conocidos como Factores naturales de hidratación (FNH), los cuales actúan como barrera osmótica que se opone a la deshidratación. Estos constituyen: Aminoácidos libres (40%), ácido piriloncarboxílico (PCA) (12%), lactatos (12%), urea (7%), sales minerales, azúcares y otros compuestos orgánicos en menores proporciones. En conclusión y de acuerdo a los conocimientos actuales, el mantenimiento del equilibrio hídrico de la piel y particularmente del estrato córneo toma gran importancia en las propiedades de la piel, es por ello que el desajuste de estos mecanismos conduce a procesos de gran relevancia en muchas enfermedades cutáneas. (Florez, 2008).

c) Queratinización: Consiste en el proceso de transformación de las células basales o queratinoblastos en células córneas o corneocitos, los cuales se desprenden de manera constante y equilibrada. Durante este proceso surgen cambios intracitoplasmáticos que consisten en la síntesis de tonofibrillas que se agrupan formando tonofilamentos, los cuales se insertan en los hemidesmosomas y mantienen unidas entre sí las células. Las unidades tonofilamentos-hemidesmosomas desaparecen a medida que los queratinocitos ascienden a la capa superior para formarse en ella. Cuando la célula llega al stratum granulosum, aparecen los gránulos de queratohialina y los queratinosoma. Se supone que en esta fase actúan diversas enzimas

lisosómicas que terminan convirtiendo los corneocitos en una matriz amorfa compuestas por queratina rodeada de la membrana celular. Las células cornificadas se mantienen unidas entre sí por una delicada cubierta lipídica y por cemento intercelular, permitiendo, a pesar de todo la descamación fisiológica. (Flórez, 2008)



6.- Vehículos y tipos de preparados.

En el año 1984, Polano describe los distintos tipos de preparados dermatológicos: Preparados monofásicos, preparados bifásicos y finalmente trifásicos (fig. 3), los cuales involucran a su vez materiales, sólidos, semisólidos y líquidos.

Entre ellas encontramos:

Fig 3: Tipos de preparados dermatológico según Polano en 1984 (Florez, 2008)

Cremas

Constituyen una de las de las formas de aplicación tópica de más frecuente uso, pues no solo gozan de aceptables condiciones cosméticas sino que, pueden incorporar fármacos, los cuales se liberan adecuadamente. En su desarrollo ha influido la disponibilidad de eficaces agentes emulsionantes (Flórez, 2008). Este término se ha aplicado tradicionalmente a los semisólidos con una consistencia relativamente líquida, formulados como una emulsión de agua en aceite, es el caso de la crema fría, o como una emulsión de aceite en agua. Sin embargo, recientemente el uso del término se ha limitado a productos formados por emulsiones del tipo aceite en agua o por dispersiones acuosas microcristalinas de alcoholes o ácidos grasos de cadena larga, que son lavables y de mejor aceptación desde el punto de vista cosmético y estético (USP 34).

Emulsiones farmacéuticas:

Son sistemas de dos fases en los que se dispersa un líquido en otro en forma de gotas pequeñas. Las emulsiones se estabilizan mediante agentes emulsificantes que impiden la coalescencia, es decir, la fusión de gotas pequeñas en gotas más grandes y por último en una fase única separada. Los agentes emulsificantes (tensoactivos) cumplen su función concentrándose en la interfase entre la gota y la fase externa y forman una barrera física alrededor de la partícula, que impide la coalescencia. Estos agentes también reducen la tensión en la interfase, facilitando la emulsificación al mezclar. (Alia, 2008) (USP, 34).

- **Emulsiones W/O:** La fase continua es lipídica y la fase dispersa es acuosa. Se le adjudica la propiedad de ser oclusivas impidiendo la evaporación del agua superficial de la piel (Hidratación por oclusión). La fase lipídica suele estar constituida por combinaciones de parafina, alcoholes superiores y ceras. Están indicadas en procesos crónicos dermatológicos. Este tipo de preparados permiten la incorporación de un gran número de principios activos.
- **Emulsiones O/W:** La fase continua es agua y la dispersa lipídica. Se reconocen como evanescentes, pues desaparecen en la piel tras su aplicación, sobre todo tras un ligero masaje. Se encuentran indicadas en procesos agudos dermatológicos. De estas, a su vez existen dos tipos: las aniónicas y las no iónicas, dependiendo del tipo de emulsionante usado. El laurilsulfato de sodio es un emulsionante aniónico, mientras que el cetomacrogol es no iónico.
- **Emulsiones A/S:** La fase acuosa se encuentra dispersada en el seno de la fase silicónica. Tienen la propiedad de ser altamente evanescente (No dejan residuo graso en la piel) y como las anteriores, tienen efecto refrescante. Son indicadas en procesos agudos dermatológicos, muy empleadas en pieles seborreicas. También se les denominan emulsiones W/S.

Croda Base (CR-2)

Sistema auto-emulsionante de tipo no iónico constituido por alcoholes grasos de alto peso molecular, alcoholes alifáticos complejos, multiesteroles de lanolina, tensioactivos e hidrocarburos purificados (Nombre INCI: Mineral oil, lanolin alcohol, paraffin, cetearyl alcohol). Se encuentra especialmente indicada para preparar emulsiones de tipo O/W. Facilita el desarrollo de cremas y lociones con características humectantes y suavizantes durante la aplicación, pudiendo constituir toda la fase oleosa de la emulsión. Su concentración de uso es de un 10-25%. (Fagron Brasil, 2013).

Serum Base

Corresponde a una emulsión translúcida de carga aniónica con aroma levemente acrílico. Esta elaborado a base de NOVAMER 305 (NOMBRE INCI: Polyacrilamide, C₁₃₋₁₄ Isoparaffin, laureth-7), agente espesante y estabilizante de emulsiones. Proporciona una suave y untuosa textura gel-crema. Permite trabajar en un amplio rango de pH (de 2 a 11), siendo su máxima estabilidad en un rango de 4-9. Respecto a su reología, es un producto pseudoplástico y no tixotrópico, la viscosidad disminuye por agitación enérgica y vuelve inmediatamente a su valor inicial (no dependiente del tiempo). Permite elaborar emulsiones con una elevada estabilidad térmica, no presentando cambios significativos en la viscosidad y estabilidad a altas temperaturas. Es fácil de incorporar en las formulaciones debido a su completa solubilidad en agua. (Nova Chemie, 2012) (Fagron, 2011).

Geles:

Son sistemas semisólidos compuestos por suspensiones de partículas inorgánicas pequeñas o de moléculas orgánicas grandes interpenetradas por un líquido. Cuando la masa del gel consiste en una red de partículas discretas pequeñas, el gel se clasifica como un sistema de dos fases. En los sistemas de dos fases, si el tamaño de la partícula dispersa es relativamente grande, la masa del gel

a veces se denomina magma. Tanto los geles como los magmas suelen ser tixotrópicos, formando semisólidos en reposo y convirtiéndose en líquidos al agitarlos.

Los geles de una sola fase constan de macromoléculas orgánicas distribuidas uniformemente en todo el líquido, de tal manera, que no existe ningún límite evidente, entre las macromoléculas dispersas y el líquido. Los geles de una sola fase pueden prepararse con macromoléculas sintéticas o con gomas naturales. A estos últimos se les conoce como mucilagos. Los geles se pueden emplear para administrar fármacos en forma tópica o en cavidades del cuerpo. (USP 34)

Gel de Hidroxietilcelulosa.

Gel no iónico con alta transparencia, de consistencia media y de gelificación por imbibición prácticamente instantánea. Es altamente evanescente, fácilmente extensible, hipoalergénico y con excelente apariencia cosmética. Totalmente compatible con sustancias ácidas y electrolitos. Concentraciones de alcohol (96°) superiores al 30% pueden hacer decaer la viscosidad del gel. (Alia Fernandez, 2010).

7.-Problemas de la piel.

7.1 Poros dilatados y exceso de grasa.

Los poros dilatados y la piel grasa es uno de los problemas cutáneos más frecuentes en hombres y mujeres de todas las edades y etnias, además de ser uno de los problemas estéticos que más preocupa. Varios estudios han estimado que entre el 66% y el 75% de los jóvenes entre 15 y 20 años se ven afectados por este problema. Sin embargo, también se ha visto que más de la mitad de las mujeres entre 20 y 30 años, así como el 70% de las mujeres asiáticas de entre 40 y 60 años, se quejan de problemas relacionados con la piel grasa, como los poros dilatados o la piel brillante y aceitosa (Murakami, 2006).

Los poros visibles y dilatados son originados principalmente por el exceso de sebo y la flacidez cutánea que aumenta con la edad, pero también puede derivar de otros factores como desequilibrios

hormonales, el estrés, la falta de sueño, la polución, etc. Se encuentran principalmente en frente, nariz, pómulos y barbilla, donde la producción de sebo es mucho mayor. El exceso de sebo en la piel es debido a una actividad exagerada de las glándulas sebáceas que se traduce en una piel con textura irregular, imperfecciones y brillos. Estos problemas relacionados con la piel grasa hacen aún más visibles los poros dilatados.

Las glándulas sebáceas son glándulas de morfología acinar, es decir, que forman acinos (sacos o agrupaciones glandulares que desembocan en un conducto común). Se encuentran en toda la piel excepto en las palmas y plantas de los pies; en el rostro y en el cuero cabelludo son más grandes y numerosas, llegando hasta 400-900 glándulas/cm³. Están asociadas con los folículos pilosos, formando así la unidad pilosebácea (Smith, 2008). Sus células se denominan sebocitos y su principal función es la producción de sebo. El sebo es una mezcla de diferentes componentes de naturaleza lipídica que incluye escualeno, colesterol, ésteres de colesterol, ésteres de ceras y triglicéridos, y es secretado a la superficie de la piel.

La actividad de la glándula sebácea está estrechamente relacionada con el tamaño del poro (Roh, 2006); de hecho, se ha visto que mujeres que producen más sebo tienen los poros más dilatados. Grandes poros indican grandes glándulas, que producirán más sebo (Katsuta, 2004).

7.2 Problemas relacionados con el tono o pigmentación de la piel.

Las diferencias de color de la piel se deben principalmente a la presencia de melanina, un pigmento que protege de agresiones externas, como los rayos UV. Cuando el cuerpo genera demasiada melanina para protegerse de las agresiones, o simplemente a causa del envejecimiento, pueden crearse acúmulos que originan manchas o cambios en el tono de la piel. Este desorden se denomina hiperpigmentación y puede afectar a todos los tipos de piel. Actualmente la hiperpigmentación afecta a millones de personas en todo el mundo, y es la tercera máxima preocupación cosmética, por ser uno de los signos evidentes del declive de la juventud.

La pigmentación visible de la piel, pelo y ojos depende primariamente de la presencia de melanina en estos tejidos. La melanina es producida en unas células específicas denominadas melanocitos. Dentro de los parámetros que afectan el color visible, no únicamente es importante el tipo de melanina producida, sino también su distribución en el tejido.

Las manchas o discromías son irregularidades de la coloración de la piel. Se clasifican en distintos tipos según su origen:

Melasma (cloasma): Hiperpigmentación facial de color marrón claro y oscuro que se desarrolla en forma lenta y simétrica. Predomina en el sexo femenino y está relacionado con factores hormonales (Embarazo o toma de anticonceptivos orales), cosméticos, exposición solar y herencia genética. Se origina a causa de una producción excesiva de melanina por parte de los melanocitos hiperfuncionales.

Hiperpigmentación post-inflamatoria: exceso de pigmento adquirido en la piel tras un proceso inflamatorio, como una enfermedad, quemadura, o simplemente acné. Puede ser difusa, o circunscrita dependiendo de la causa y extensión del proceso.

Máculas “café con leche”: manchas de color uniforme, desde beige hasta marrón oscuro, con los bordes delimitados, y un tamaño que puede oscilar desde 0,5 hasta 50 cm. Aparecen en el nacimiento o en la infancia y tienden a desaparecer con la edad.

Lentiginas: manchas ovaladas planas con un color entre pardo y pardo-negrusco, que se pueden localizar en cualquier parte del cuerpo. Se producen por un aumento de los melanocitos en la epidermis; se denominan léntigos solares si están relacionados con una sobreexposición solar. En la mayoría de los casos aparecen en personas de mediana edad y su número puede aumentar con la edad (denominados léntigos seniles).

Hiperpigmentación difusa causada por trastornos sistémicos: entre las causas sistémicas comunes incluyen la enfermedad de Addison, las hemocromatosis y la cirrosis biliar primaria.

Hiperpigmentación producida por fármacos: los cambios suelen ser difusos pero, en algunos casos, muestran patrones de distribución o tonalidades específicas para denominados fármacos

Para entender el origen de estas irregularidades es necesario conocer el mecanismo del sistema pigmentario de la piel. La enzima clave implicada en la síntesis de todos los tipos de melanina a partir de su precursor inicial tirosina es la tirosinasa. Una sucesión de oxidaciones de la tirosina catalizada por la tirosinasa conduce a la síntesis de 3-4-dihidroxifenilalanina (DOPA) para producir, a continuación un compuesto intermediario común: la dopaquinona (DQ). A partir de este punto, días vías distintas conducen a la formación de las eumelaninas y de las feomelaninas. (Fig 4)

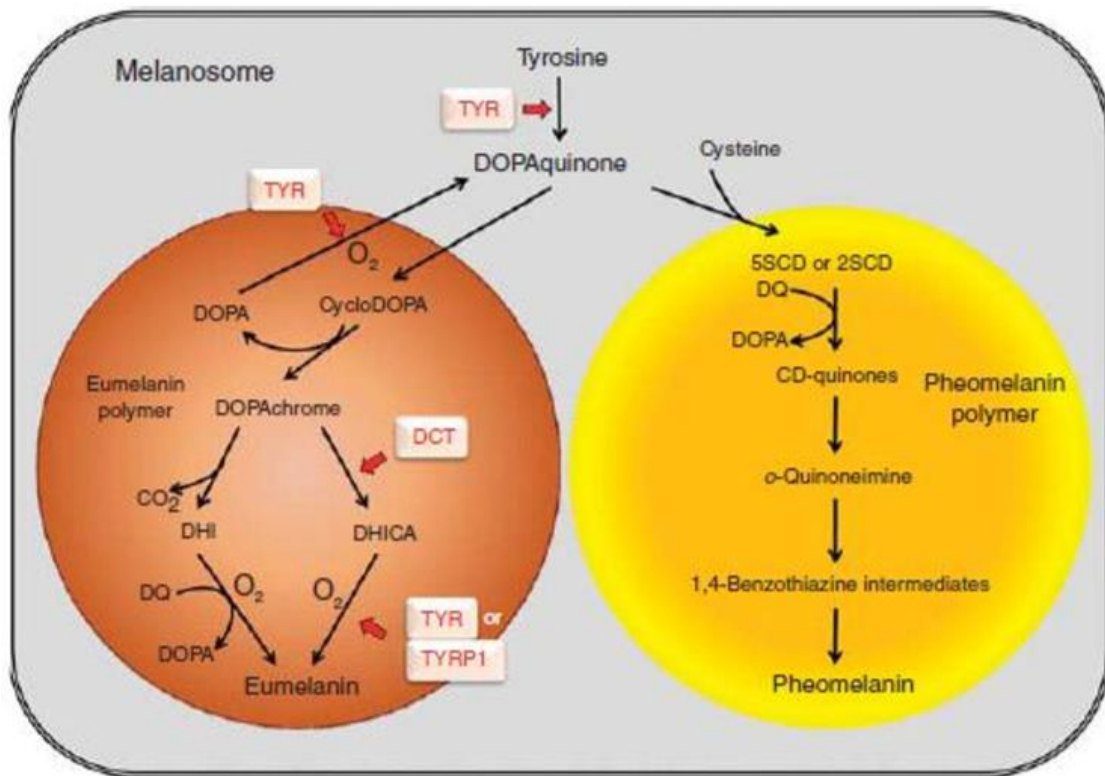


Fig 4 Vía metabólica de la melanogénesis que lleva a la producción de Eumelanina y/o Feomelanina (Hearing, 2011).

MELAVOID™

Melavoid es un nuevo ingrediente cosmético que regula la melanogénesis a través de la regulación génica de los melanocitos. Su actuación se basa a través de la unión a PPAR γ , sobre las fases previas a la ruta metabólica de la síntesis de melanina.

Melavoid corresponde al extracto de las raíces de *Boerhaavia diffusa* más conocida como punarnava de sánscrito. La punarnava contiene diversos componentes como flavonoides, alcaloides, esteroides, triterpenoides, lípidos, lignanos, carbohidratos, proteínas y glicoproteínas. MELAVOID, esta estandarizado en boeravinonas. Las boeravinonas son los principales rotenoides contenidos en su raíz y se han identificado diversas: Boeravinona A a la F (Rajpoot, 2011).

Mecanismo de regulación génica de la pigmentación.

Los receptores activados por la proliferación peroxisómica (PPARs) son factores de transcripción activados por ligando, que pertenecen a la superfamilia de receptores de hormonas nucleares. Se han identificado 3 isoformas, PPAR α , -X/ β y γ , que se encuentran en diferentes tejidos. Participan en varios procesos fisiológicos a través del control de la expresión génica en distintas células.

El estudio de los mecanismos de acción de los PPAR γ en las células responsables de la pigmentación de la piel, los melanocitos, no ha sido tan extenso como en otros tipos celulares. El origen de los estudios de PPAR γ ha sido la investigación de melanoma. Sin embargo, la aplicación de dichos conocimientos por la industria cosmética ha llevado al establecimiento de PPAR γ como un nuevo mecanismo para diversos compuestos con actividad aclarante. Se ha visto que agonistas de este receptor nuclear son capaces de actuar directamente sobre los melanocitos e influir en su actividad.

Los primeros estudios sobre la influencia de los PPAR γ sobre la melanogénesis realizados en células de melanoma, demostraron que los compuestos activadores de PPAR γ inhibían su proliferación de forma dosis-dependiente y reducían la producción de tirosinasa y/o vida media de esta enzima

(Mossner,2002; Placha 2003; Wiechers, 2005). La presencia de los PPAR γ en melanocitos normales también fue confirmada (Sertznig, 2008), por lo que también era de esperar una acción de sus agonistas en dichas células.

PPAR γ es capaz de influenciar la expresión génica a través de interacciones con factores de transcripción o proteínas de señalización. Se ha descrito la influencia de PPAR γ sobre ciertos reguladores clave de la melanogénesis, como es el gen regulador del factor de transcripción asociado con microftalmia. (MITF) (Grabacka, 2008). La exposición a ligandos de PPAR γ como la ciglitazona, causa descenso gradual de MITF según el tiempo de incubación realizado. Se ha comprobado que una estimulación prolongada de PPAR γ causa una reducción muy importante de MITF, tras 48 hrs de incubación los niveles de MITF resultan realmente bajos; este hecho tendría vital importancia sobre la expresión de tirosinasa. Compuestos como al ácido azelaico (Su Yu, 2010) macelignano (Cho, 2008; Choi, 2011) han demostrado efectos despigmentantes en melanocitos por su agonismo por PPAR γ .



Fig 5. Mecanismo de acción ligandos PPAR γ .

También se ha descrito que la modulación de PPAR γ sobre ciertas actividades de los queratinocitos podría tener igualmente importancia en un efecto aclarante. Se ha comprobado que activadores de PPAR γ (ciglitazona o troglitazona) incrementan la diferenciación de los queratinocitos (Mao-Qiang,2004), lo cual ayudaría a evitar una acumulación total de pigmento en la epidermis y mejoraría las hiperpigmentaciones o manchas de la piel.

Melavoid presenta un nuevo concepto basado en su actuación a través de su unión a PPAR γ , sobre las fases previas a la ruta metabólica de la síntesis de melanina.



Fig. 6. Posición de diferentes tratamientos aclarante en función de su mecanismo de acción respecto del proceso de síntesis de melanina.

Otros activos con función despigmentante.

Chromabright

Es una nueva molécula recién patentada (Nombre INCI: Dimethylmethoxy chroman palmitate) que ha sido diseñada para blanquear la piel. Su actividad hipopigmentante se ha demostrado en ensayos in vivo e in vitro. La forma de actuación de Chromabright es inhibir la actividad de la Tirosinasa, que es una enzima específica que controla la producción melanina. Su Concentración de uso recomendada para obtener un efecto blanqueador significativo: 0,1% de polvo y 5,0% de la versión oleosa en producto cosmético terminado (Alcalde M^a.T, Del Pozo A., 2010)

Ácido Kójico

Es un derivado del fenol. Se obtiene de varias especies de mohos. Tiene un efecto inhibidor de la melanogénesis, así como un moderado efecto antibiótico, por lo que resulta muy útil también en el tratamiento tópico de las lesiones de acné. Es un eficaz agente blanqueador que se puede formular

junto con la hidroquinona para potenciar esta acción. Se emplea, para el tratamiento de las pigmentaciones cutáneas con efecto prolongado, siendo útil en manchas causadas por embarazo, uso de píldoras anticonceptivas, vejez y para aclarar las pecas. Se dosifica del 2 al 5% solo o también asociado a otros principios activos, en pomadas y principalmente para la prevención y tratamiento de melasmas y lentiginosis. (Llopis Clavijo, 2001)

Ácido Glicólico

Es el más efectivo y empleado de los α -hidroxiácidos. Tiene una acción antienvjecimiento, por su influencia sobre la cohesión de los queratinocitos de los niveles inferiores del estrato córneo, estimulan la renovación celular, aumentan el contenido de agua y la plasticidad del estrato córneo, producen una exfoliación sin dañar el equilibrio de la piel. Se utilizan en el tratamiento de ciertas enfermedades como el acné, psoriasis, ictiosis, manchas seniles y ciertas queratosis. Descohesionan los corneocitos por alterar sus enlaces iónicos, y en general son una alternativa en el peeling superficial. La concentración máxima que debe contener estas formulaciones para considerarlas como cosmético está limitada al 10% como hidratante, del 15-25% como queratolítico suave. Concentraciones sobre el 70% se considera como especialidad farmacéutica debido a su alto poder irritante por ser un químico abrasivo. Debe emplearse bajo la responsabilidad del profesional dermatólogo. (Llopis Clavijo, 2001)

AFFIPORE™.

AFFIPORE™ es un activo cosmético obtenido a partir de las hojas de Barosma Betulina. Actúa inhibiendo la acción de la amino peptidasa N (APN) en la membrana del sebocito, permitiendo de esta forma que la APN no actúe frente a los péptidos que la estimulan (Fig 5). Esto desencadena una serie de cascadas de reacciones al interior de la célula que llegan hasta el núcleo. El resultado de este complejo mecanismo de acción se traduce en una inhibición de la diferenciación y, por lo tanto, en la cantidad de sebo que secreta la célula. Al disminuir la cantidad de sebo en la superficie

cutánea, todos los signos de una piel grasa mejoran, reduciendo y afinando los poros faciales dilatados y visibles, difuminando brillos y eliminando el aspecto y tacto aceitoso y brillante

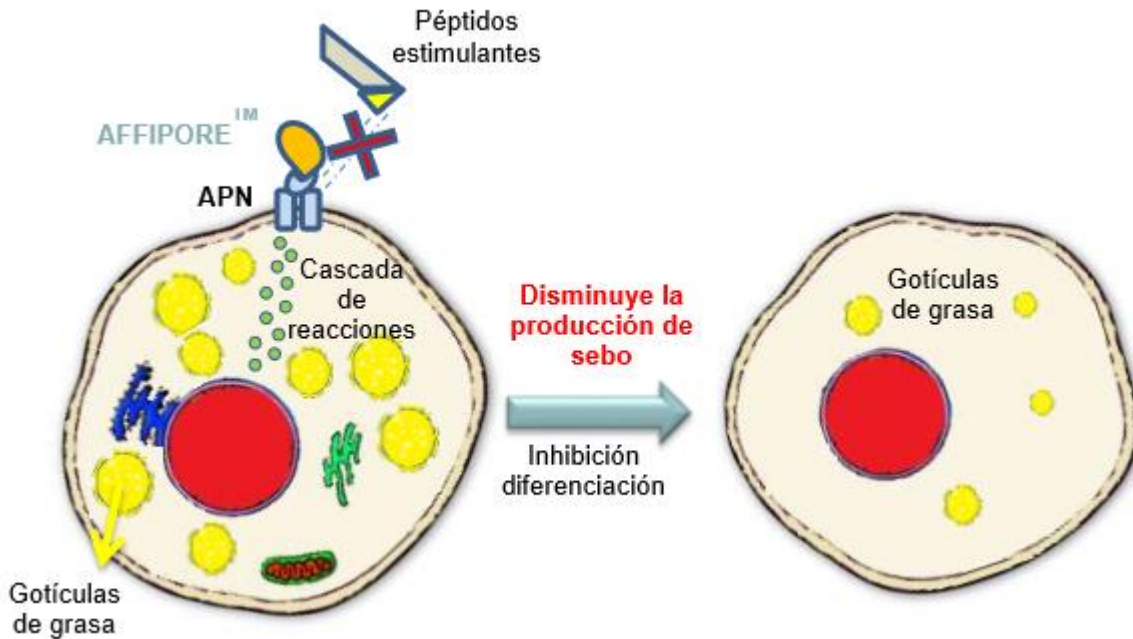


Fig 7. Mecanismo de Acción de AFFIPORE™ adaptado de Provital Group.

Las ectopeptidasas, nueva diana seborreguladora.

Las ectopeptidasas son enzimas que reconocen los extremos terminales de cadenas peptídicas. Están presentes en todo el organismo e intervienen en múltiples procesos.

Se descubrió que algunos miembros de la familia de las ectopeptidasas están sobreexpresados en las glándulas sebáceas de sujetos con acné, pero no en personas sin acné. Recientemente se ha descubierto que algunas ectopeptidasas, como la ectopeptidasa N (APN) se encuentran en condiciones normales en el sebocono humano, tanto in vivo como in vitro, apareciendo como una nueva y eficaz diana para los inhibidores de este tipo de peptidasa (Zouboulis, 2008).

La APN es una ectopeptidasa que se encarga de hidrolizar aminoácidos neutros, los cuales se encuentran en el N-terminal de oligopéptidos. Se ha visto que la inhibición de esta enzima, más allá de su acción proteolítica, tiene consecuencias en algunos procesos celulares fundamentales. Por ejemplo, su inhibición causa una modulación del proceso de diferenciación de los sebocitos (Zouboulis, 2008 ; Thielitz, 2007). Un estudio in vitro en sebocitos SZ95 demostró que su incubación con inhibidores de ectopeptidasas, causa una tendencia al descenso de la cantidad total de lípidos neutros sintetizados. El mecanismo no se conoce exactamente, pero los resultados confirmaron las ectopeptidasas como una nueva diana en el tratamiento de situaciones dérmicas de exceso de actividad sebácea (Thielitz,2007).

Existen en la naturaleza compuestos que se comportan como inhibidores totales o parciales de APN; por ejemplo, algunos flavonoides son capaces de llevar a cabo esta inhibición, aparte de inhibir la síntesis de novo de triglicéridos, ayudando en el objetivo final de reducción de sebo. La planta *Barosma Betulina* es rica en flavonoides, siendo la diosmina su principal metabolito secundario (De Rijke, 2006), que puede actuar como inhibidora de APN (Kiss, 2005; Bormann, 2000; Parellada, 1998).

Otros activos relacionados con la sebo regulación.

Clindamicina

Antibiótico lincosamido derivado clorado de la lincosamina. Es una lincosamina eficaz contra gérmenes gram + y algunos protozoos. Es usada en el tratamiento de infecciones anaerobias sobre todo las producidas por bacteroides. También se recomienda en lugar de las penicilinas en algunas infecciones stafilocócicas y Streptocócicas, incluida la osteomielitis estafilocócica y en la profilaxis de la endocarditis. Tiene eficacia frente a infecciones protozoarias tal como *Pneumocystis carinii*, pneumonia o toxoplasmosis. Se usa tópicamente en el tratamiento del acné a concentraciones del 1%. (Flórez, 2008;Llopis Clavijo, 2001)

Adapaleno

Es un derivado del ácido naftoico que se une a los receptores nucleares del ácido retinoico, modificando de ese modo el proceso de queratinización y diferenciación epidérmica; evita que las células se unan entre sí, con lo que disminuye la formación del comedón. Por vía tópica la absorción es mínima. Se utiliza en el Acné vulgar especialmente cuando predominan las pústulas, pápulas y comedones, en una aplicación al día. (Flórez, 2008)

Estabilidad

Según la USP 34, estabilidad en formulación magistral se define como la conservación, dentro de ciertos límites específicos y durante todo el periodo de almacenamiento y utilización, de las mismas propiedades y características que poseía la preparación cuando se elaboró. Existen 5 tipos de estabilidad que suelen reconocerse.

Tabla 1: Criterios de Niveles Aceptables de Estabilidad (USP 34)

Tipo de Estabilidad	Condiciones mantenidas durante toda la vida útil del producto farmacéutico
Química	Cada ingrediente activo conserva su integridad química y la potencia declarada en la etiqueta, dentro de los límites especificados.
Física	Se conservan las propiedades físicas originales, entre ellas, aspecto, palatabilidad, uniformidad, disolución y capacidad de suspensión.
Microbiológica	Se conserva la esterilidad o resistencia a la proliferación microbiana, según los requisitos especificados. Los agentes antimicrobianos que están presentes conservan la eficacia dentro de los límites especificados.
Terapéutica	No se altera el efecto terapéutico
Toxicológica	No se produce ningún aumento significativo de la toxicidad.

Factores que afectan la estabilidad del producto.

Todos los ingredientes, ya sean los terapéuticamente activos o los necesarios para dar forma farmacéutica a las preparaciones, pueden modificar la estabilidad de los fármacos y las formas farmacéuticas. Entre los principales factores ambientales que pueden disminuir la estabilidad se encuentran la exposición a temperaturas adversas, a la luz, la humedad, el oxígeno, dióxido de carbono. Los principales factores asociados a las formas farmacéuticas que influyen en la estabilidad de los preparados son el tamaño de partícula (especialmente en emulsiones y suspensiones), el pH, la composición del vehículo (por ejemplo el porcentaje de agua libre y la polaridad), la compatibilidad de aniones y cationes, la fuerza iónica de la solución, el envase primario, los aditivos químicos específicos, y la unión molecular y la difusión de fármacos y excipientes. Existen reacciones que suelen disminuir la cantidad de fármaco o ingrediente activo y, por lo general, no generan indicios visuales ni olfativos que la evidencien. Entre ellas encontramos:

- 1) Hidrólisis: Las drogas que contienen una unión éster o amida son propensas a la hidrólisis. La velocidad de hidrólisis depende de la temperatura y del pH de la solución. Cuando se produce la hidrolisis, la concentración del principio activo disminuye mientras que la de los productos de descomposición aumentan. (Remington, 2003).
- 2) Oxidación: Las estructuras moleculares que tienen mayor probabilidad de sufrir oxidación son las que contienen un grupo hidroxilo unido directamente a un anillo aromático (por ejemplo derivados del fenol), los dienos conjugados (por ejemplo la vitamina A y los ácidos grasos libres insaturados, los anillos aromáticos heterocíclicos, los derivados nitrito y nitroso y los aldehídos. Los productos de oxidación generalmente carecen de actividad terapéutica. La oxidación es catalizada por valores de pH superiores al óptimo, por iones de metales pesados polivalentes (por ejemplo cobre y hierro) y por exposición a oxígeno e iluminación UV. Estos últimos justifican el uso de antioxidantes, empaques externos opacos y envases de vidrio o plástico ámbar transparente. (USP 34)

- 3) Descomposición fotoquímica: La exposición a la luz, en especial a la iluminación UV, puede provocar oxidación (fotooxidación) y escisión (fotólisis) de uniones covalentes. En los compuestos susceptibles, la energía fotoquímica genera radicales libres intermediarios, que pueden perpetuar las reacciones en cadena. (USP 34)
- 4) Fuerza iónica: el efecto que tiene la concentración total de los electrolitos disueltos sobre la velocidad de las reacciones de hidrólisis resulta de la influencia que tiene la fuerza iónica sobre la atracción interiónica. En términos generales, la constante de velocidad de hidrólisis es inversamente proporcional a la fuerza iónica con iones de carga opuesta (por ejemplo fármacos catiónicos con excipientes aniónicos) y directamente proporcional a la fuerza iónica con iones de carga similar. (USP 34)
- 5) Influencia del pH: La degradación de muchos fármacos se acelera o desacelera exponencialmente según disminuya o aumente el pH del medio en que se encuentren. Debido a las reacciones de oxidación e hidrólisis, un valor inadecuado de pH representa junto a la exposición a altas temperaturas, uno de los factores con mayor probabilidad de causar una disminución del contenido del fármaco clínicamente significativa (USP 34).
- 6) Temperatura: En general, la velocidad de una reacción química se duplica por cada 10° de incremento de la temperatura. Esta relación se ha hallado en casi todos los casos de hidrólisis y en algunos de oxidación de fármacos. El factor real de aumento de velocidad depende de la energía de activación de cada reacción en particular. También en condiciones de frío inadecuadas pueden ser nocivas para el producto, la refrigeración puede generar viscosidad extrema en algunos medicamentos líquidos y provocar sobresaturación en otros. La congelación puede romper las gotitas de las emulsiones o causarles un gran aumento de tamaño.

Fenómenos de inestabilidad de una Emulsión.

El proceso de ruptura de una emulsión puede ocurrir mediante cuatro mecanismos de inestabilidad diferentes:

- a) "Creaming"/Sedimentación: Se trata de un proceso causado por acción de la gravedad y produce un gradiente vertical de concentración de las gotas sin variar la distribución del tamaño de las mismas (fig. 8)

- b) Floculación: es la adhesión de las gotas sin fusionarse y una vez más no existe variación en la distribución del tamaño de gotas. El proceso de floculación está controlado un equilibrio global entre las fuerzas de atracción electrostáticas de van der Waals, y repulsivas de tipo estéricas y de hidratación (fig. 9)

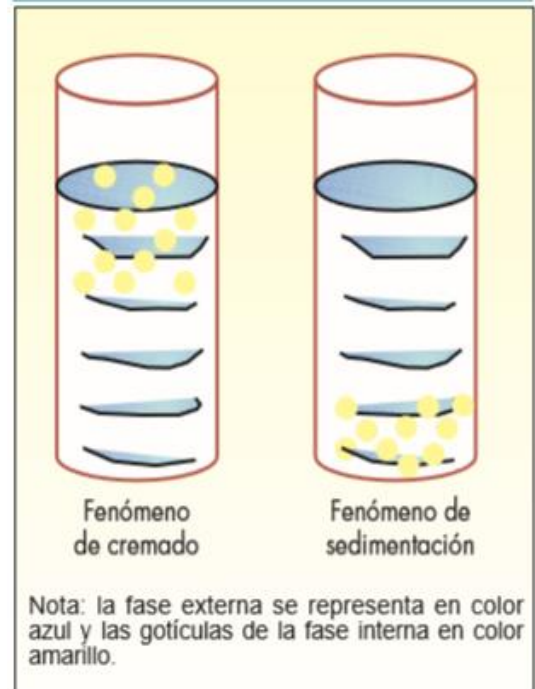


Fig 8: Fenómeno de cremado/Sedimentación (Aranberri, 2006)

- c) Coalescencia: es la fusión de las gotas para crear gotas más grandes con la eliminación de parte de la interfase líquido/líquido. Este cambio irreversible requeriría un aporte extra de energía para restablecer el tamaño de partícula original. A pesar de que este proceso no se comprende en su totalidad, se cree que está relacionado con la curvatura preferida y con la rigidez de la capa de tensioactivo que estabiliza la emulsión (fig. 9).
- d) Engrosamiento de gotas (Ostwald ripening): Se debe al crecimiento de las gotas más grandes a costa de las más pequeñas hasta que éstas últimas prácticamente desaparecen.

Este proceso ocurre a una velocidad que es en función de la solubilidad de la fase dispersa en la fase continua y se debe a la presión interna de las gotas (presión de Laplace) es mayor en las gotas más pequeñas

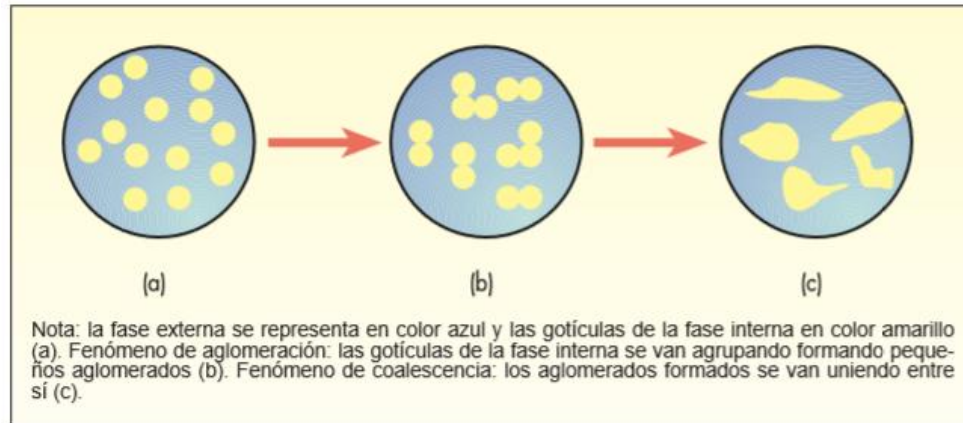


Fig 9: Fenómenos de floculación y coalescencia de una emulsión. (Aranberri, 2006)

II. OBJETIVOS

Objetivo General

- Evaluar y caracterizar activos cosméticos de última generación con fines despigmentantes y seborreguladores en vehículos usualmente utilizados en galénica que brinden mayor número de alternativas terapéuticas al actual arsenal del recetario magistral.

Objetivos Específicos:

- Evaluar y establecer a través de la máxima concentración de uso permitida para MELAVOID™ y AFFIPORE™ su compatibilidad en las distintas bases dermatológicas tales como gel base, croda base y serum base tanto de forma aislada como también asociada a otros principios activos de uso frecuente en formulación magistral.
- Implementar los protocolos, pautas de elaboración y procedimientos operativos de las nuevas formulaciones dermatológicas a incorporar.
- Implementar y caracterizar un control de calidad que incluya características fisicoquímicas como características de producto terminado en cada una de las nuevas formulaciones.
- Establecer lineamientos para ejecutar un estudio de estabilidad físico de tipo preliminar acelerado y estantería que brinden antecedentes respecto del comportamiento de las formulaciones en distintas condiciones de conservación y almacenamiento.

Equipos y Materiales.

- Microcentrífuga Refrigerada HERMLE Z216 MK.
- Tubos Eppendorf para microcentrífuga.
- pHmeter OAKLON pH 510 series. Electrodo OKLON WD-35801-00.
- Solución Buffer pH 4,01/7,00 MERCK.
- Vaso precipitado 100 mL
- Varillas de Vidrio
- Estufa de Secado WTB BINDER.
- Crisoles de porcelana.
- Balanza Analítica DENVER AA-200.
- Placas de vidrio 10x10 cm.
- Peso de 200 g.
- Bolsas plásticas de polietileno.
- Pomos laminados de Polietileno con foil de aluminio 60 cc.
- Termómetro de máxima y mínima.

Materias Primas.

- | | |
|----------------------------------|---------------------------|
| -MELAVOID™ FCO. 50 CC. Provital. | -Chromabright |
| -AFFIPORE™ FCO. 50 CC. Provital. | -NOVAMER 305 |
| -Adapaleno | -Glicerina |
| -Clindamicina fosfato | -Metilparabeno (Nipagin) |
| -Ácido glicólico | -Propilparabeno (Nipazol) |
| -Ácido Kójico | -Agua purificada |
| -Trietanolamina | -Propilenglicol |

Preparación de las formulaciones:

1.- Preparación de las bases.

Se procedió a la elaboración de las siguientes bases según orden y protocolos de elaboración internos descritos en los anexos N° 1,2 y 3 respectivamente.

-CREMA BASE NO COMEDOGÉNICA, CRODA. (O/W)

-GEL BASE, GEL DE HIDROXIETILCELULOSA.

-SERUM BASE CONCENTRADO. (O/W)

1.2 Preparación de las formulaciones aisladas.

Se procedió a evaluar la compatibilidad de los activos cosméticos a incorporar de forma aislada en las tres bases mencionadas anteriormente. Se utilizó la concentración máxima recomendada por el proveedor. Estas fueron elaboradas en un lote de producción según procedimiento operativo estándar (Anexo 4).

Formulación N°1 (F1)	Porcentaje
MELAVOID™	3,0
Croda base	c.s.p 250

Formulación N°2 (F2)	Porcentaje
MELAVOID™	3,0
Gel base	c.s.p 250

Formulación N°3 (F3)	Porcentaje
MELAVOID™	3,0
Serum base	c.s.p 250

Formulación N°7 (F7)	Porcentaje
AFFIPORE™	3,0

Croda base	c.sp 250
------------	----------

Formulación N°8 (F8)	Porcentaje
AFFIPORE™	3,0
Gel base	c.s.p 250

Formulación N°9 (F9)	Porcentaje
AFFIPORE™	3,0
Serum base	c.s.p 250

1.3 Evaluación compatibilidad con otros principios activos.

Se procedió a la elección de otros principios activos de prescripción frecuente en formulación magistral para evaluar la compatibilidad de MELAVOID y AFFIPORE en asociación con ellos. MELAVOID fue asociado con Chromabright, Ácido Kójico y Ácido Glicólico, todos con función despigmentante. Por otro lado, AFFIPORE fue asociado con Adapaleno y Clindamicina, principios activos relacionados con problemas de seborrea y tratamiento de acné. Todas estas asociaciones fueron evaluadas, en las bases mencionadas anteriormente, bajo las fórmulas magistrales indicadas a continuación.

Formulación N° 4 (F4)	Porcentaje
MELAVOID™	3,0
Chromabright	0,5
Ácido Kójico	4,0
Ácido glicólico	10
Croda base	c.s.p 250

Formulación N°5 (F5)	Porcentaje
MELAVOID™	3,0
Chromabright	0,5
Ácido kójico	4,0
Ácido glicólico	10,0
Gel base	c.s.p 250

Formulación N°6 (F6)	Porcentaje
MELAVOID™	3,0
Chromabright	0,5
Ácido kójico	4,0
Ácido glicólico	10,0
Serum base	c.s.p 250

Formulación N°10 (F10)	Porcentaje
AFFIPORE™	3,0
Clindamicina	2,0
Adapaleno	0,3
Croda base	c.s.p 250

Formulación N°11 (F11)	Porcentaje
AFFIPORE™	3,0
Clindamicina	2,0
Adapaleno	0,3
Gel base	c.s.p 250

Formulación N°12 (F12)	Porcentaje
AFFIPORE™	3,0
Clindamicina	2,0
Adapaleno	0,3
Serum base	c.s.p 250

1.4 Envasado y Etiquetado.

Cada lote de 250 g fue dividido y envasado en 5 pomos de 50 g de polietileno con foil de aluminio. Posteriormente, se procedió a su sellado en una máquina selladora vertical accionada con pedal. Finalizado lo anterior, se procedió con su etiquetado de manera de asegurar la trazabilidad de las formulaciones durante todo el estudio. La etiqueta incluyó los siguientes datos:

NOMBRE: FORMULACIÓN 01 (F1)
PESO:
LUGAR DE FABRICACIÓN: RM VIÑA DEL MAR.
FECHA DE FABRICACIÓN: 12/04/2014
TAMAÑO DE SERIE: 05
MATERIAL DE ENVASE: POMO LAMINADO
POLIETILENO-FOIL DE ALUMINIO POLIETILENO 60
CC S/IMP.

Posterior a su envasado, las muestras tuvieron un periodo de maduración de 48 horas, de manera tal observar posibles inestabilidades previas al inicio del estudio.

1.5 Transporte de las muestras.

Tras su elaboración en el Recetario Magistral, las muestras fueron transportadas a la Facultad de Farmacia, mediante bolsas con aislamiento térmico y gel pack refrigerante por vía terrestre.

1.6 Control de Calidad y Estudio de Estabilidad.

El protocolo de control de calidad y estudio de estabilidad consideró métodos de referencia utilizados por la Agencia Nacional Sanitaria del Brasil (ANVISA), el programa de garantía de calidad para Preparaciones Magistrales de la USP 34 y la Enciclopedia para fórmulas magistrales del Dr. Enrique Alia. Fernández.

1.6.1 Ensayos Organolépticos.

Proporcionan parámetros que permiten evaluar inmediatamente el estado en que se encuentra la muestra en estudio por medio de análisis comparativos, con el objetivo de verificar alteraciones como separación de fases, precipitación, turbiedad permitiendo el reconocimiento primario del producto.

Estos parámetros fueron verificados por observación directa con frecuencia semanal en comparación con la muestra patrón. Las características evaluadas fueron las siguientes.

- Aspecto
- Color

- Olor

1.6.2 Ensayos Fisicoquímicos

Las evaluaciones fisicoquímicas permiten detectar futuros problemas que pueden afectar la estabilidad y calidad del producto.

a) Potencial de Hidrógeno (pH)

Se define pH como el valor dado por un instrumento potenciométrico, adecuadamente normalizado, capaz de reproducir valores de pH de hasta 0,02 unidades de pH que emplea un electrodo sensible a la actividad de ión hidrógeno. (USP 34)

Metodología:

-En emulsiones de fase externa acuosa y geles se dispersó con ayuda de una varilla de vidrio una pequeña cantidad de muestra (1-2 g) en un vaso precipitado conteniendo unos 30-40 mL de agua. Se procedió a medir mediante equipo potenciométrico previa calibración del equipo (Formulario Nacional, 2008). Los resultados iniciales y finales Los resultados registrados fueron el promedio de 3 muestras. (Alia, 2006)

b) Extensibilidad

Se define como el incremento de la superficie que experimenta una cierta cantidad de emulsión cuando se somete a la acción de pesos crecientes, en intervalos regulares de tiempo. (Estabilidad y control de calidad de fórmulas magistrales, Dr Alia.)

Metodología.

-Se utilizó dos placas de vidrio de 10 x 10 cm. Se colocó la placa inferior de cristal sobre una hoja de papel milimetrado. Se recuadró la placa, ubicando el punto de intersección central.

-Se depositó $1\pm 0,1$ g de muestra sobre el punto de intersección. Se pesó la placa superior y se situó sobre la inferior. Pasado 1 minuto y por efecto de la presión se midió el diámetro formado por la preparación extendida.

-Se repitió lo anterior, con un peso de 200g. Se determinó el nuevo diámetro y se calculó el diámetro medio de ambas mediciones.

-Se representó extensibilidad en mm^2 frente a los pesos empleados. Los resultados obtenidos son el promedio de tres muestras. La temperatura fue registrada durante la determinación de la prueba.

c) Materias volátiles

Procedimiento:

- Se depositó cierta cantidad de muestra ($1\pm 0,1$ g), pesada analíticamente en un crisol de porcelana, previo registro del peso de este último. Posteriormente, la muestra se sometió en una estufa de secado por 2 horas a 105°C hasta peso constante. Se dejó enfriar, y pesó el residuo seco resultante. Se Determinó el porcentaje de sustancias volátiles mediante la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Materias volátiles} = \frac{\text{Residuo Seco (g)}}{\text{Muestra inicial (g)}} \times 100$$

- La diferencia de masa de la muestra antes y después del ensayo revela la cantidad, en masa de componentes de la formulación que se volatilizaron en esas condiciones. El ensayo fue realizado en 3 muestras al inicio y al término del estudio.

d) Centrifugación.

La prueba de la centrífuga genera condiciones de estrés a la muestra simulando un aumento en la fuerza de gravedad, con el consiguiente incremento en la movilidad de las partículas y anticipando

posibles inestabilidades. Estas podrían ser observadas en forma de precipitado, separación de fases, caking, coalescencia, entre otras.

Procedimiento:

- Se Depositó 1 mL de muestra en un tubo eppendorf para micro-centrífuga. Las muestras fueron centrifugadas a temperatura, tiempo y velocidad estándares descritas a continuación:

	Velocidad (rpm)	Aceleración	Temperatura (°C)	Tiempo (min)
Condición 1	3000	1	5	30
Condición 2	3000	1	25	30

- Se evaluó visualmente posibles cambios en las muestras sometidas a la prueba. Se procedió a su posterior registro. Esta prueba fue realizada al inicio y al final de estudio de cada condición de almacenamiento

e) Control microbiológico.

La presencia de agua y componentes orgánicos en la formulación favorece el crecimiento de microorganismos. En algunos casos, éstos afectan la estructura de los agentes conservantes influenciando en la estabilidad del producto justificando la evaluación microbiológica del producto.

Metodología:

-El control microbiológico fue realizado por PHARMA ISA, laboratorio externo de control de calidad ubicado en la comuna de Santiago, Chile. Las muestras evaluadas, corresponden a las

formulaciones donde MELAVOID y AFFIPORE se encontraban de forma aislada con la base, sin asociación alguna (F1-F2-F3-F7-F8 y F9). Las pruebas realizadas corresponden a conteo microbiano bajo los criterios de la norma chilena Resolución exenta N°6444/2005 para productos cosméticos terminados descritos a continuación:

-Aerobios mesófilos: no más de 1000 u.f.c/g producto.

-Hongos y levaduras: no más de 100 u.f.c/g producto

-Ausencia de microorganismos patógenos comprendiendo en ellos E. coli, Salmonellas, Pseudomonas Auroginosa y S. Aureus.

1.5.2 Estudio de Estabilidad

Para el presente internado, de la base que tanto los preparados farmacéuticos como cosméticos de tipo magistral corresponden a una formulación previamente prescrita por un profesional habilitado para ello, hace imposible desarrollar estudios de estabilidad específicos para las múltiples formulaciones que podrían ser solicitadas para elaborar por el profesional médico. La legislación chilena, según DS N° 79/2011, declara que en ausencia de estudios específicos, la duración máxima de los preparados magistrales será de 40 días a partir de la fecha de elaboración. (DS N°79/2011, Art. 37). En base a lo anterior, el estudio de estabilidad fue realizado considerando como referencia el periodo de vigencia indicado por la legislación vigente en Chile.

Evaluación en condiciones de estabilidad.

El presente estudio consideró evaluar las muestras bajo 3 condiciones. Tras su envasado, las muestras fueron sometidas al protocolo de control de calidad descrito anteriormente para luego continuar el presente estudio de estabilidad. Acabado este, las muestras fueron sometidas nuevamente al proceso de control de calidad, de manera de evaluar cambios en sus características organolépticas como fisicoquímicas durante el transcurso del estudio. Sin embargo, durante el

desarrollo del estudio se testeó semanalmente ciertos parámetros considerados críticos. Las condiciones, análisis y frecuencia se describen a continuación:

Condición	Temperatura	Tiempo	Parámetro crítico	Frecuencia
Estufa	40±2	15 días	pH- Extensibilidad-	-2 veces por semana
			Características organolépticas	Inicio-Final
Refrigerado	8±2	15 días	pH-Extensibilidad	-2 veces por semana
			Características organolépticas	Inicio-Final
Ambiente	20±2	45 días	pH-Extensibilidad	-2 veces por semana
			Características organolépticas	-Semanal

Análisis estadístico

Los resultados se expresan mediante herramientas estadísticas de tipo descriptivas como promedio± SEM (Error estándar de la media). Las diferencias de los tratamientos respecto a la condición inicial se determinaron mediante un análisis de varianza (ANOVA) de un factor ($p < 0,05$) seguido del test de comparaciones de múltiples de Bonferroni. El tratamiento estadístico se llevó a cabo en el programa GraphPad Prism versión 6.0.

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

a) Características Organolépticas

1.- Condición Inicial

Formulación	Aspecto	Color	Olor
Formulación 01	Crema Homogénea y semifluida	Blanquecino	Característico al activo
Formulación 02	Gel fluido translucido	Levemente amarillento	Característica al activo
Formulación 03	Compacta y homogénea	Blanco marfil	Característico al activo
Formulación 04	Crema semifluida y Homogénea	Tenuemente pardo claro	Característico al activo
Formulación 05	Fluido y con aspecto heterogéneo (presencia decristales sin disolver)	Tenuemente pardo claro	Intenso aroma al activo
Formulación 06	SIN INFORMACIÓN	SIN INFORMACIÓN	SIN INFORMACIÓN
Formulación 07	Homogénea y semifluida	Blanco marfil	Herbal (característico al activo)
Formulación 08	Gel fluido	Translucido y levemente amarillo	Herbal (Característico al activo)
Formulación 09	Compacto y homogéneo	Blanco mármol	Herbal (Característico al activo)
Formulación 10	Homogéneo y semifluido	Blanquecino	Herbal (Característico al activo)
Formulación 11	Gel fluido	Opaco blanquecino	Herbal más intenso
Formulación 12	Crema-gel fluida	Blanco mármol	Herbal (Característico al activo)

Características Organolépticas Finales.

Formulación 1	Estantería	Acelerado	Refrigerado
Aspecto	Presencia de exudado	Más fluido	Leche fluida
Color	Sin alteración	Sin alteración	Sin alteración
Olor	Sin alteración	Sin alteración	Sin alteración
Formulación 2	Estantería	Acelerado	Refrigerado
Aspecto	Sin alteración	Sin alteración	Sin alteración
Color	Sin alteración	Sin alteración	Sin alteración
Olor	Sin alteración	Sin alteración	Sin alteración
Formulación 3	Estantería	Acelerado	Refrigerado
Aspecto	Sin alteración	Sin alteración	Sin alteración
Color	Sin alteración	Sin alteración	Sin alteración
Olor	Sin alteración	Sin alteración	Sin alteración
Formulación 4	Estantería	Acelerado	Refrigerado
Aspecto	Ligeramente más fluida	Más fluido	Sin alteración
Color	Pardo claro	Pardo oscuro	Sin alteración
Olor	Sin alteración	Menos intenso	Sin alteración
Formulación 5	Estantería	Acelerado	Refrigerado
Aspecto	Sin alteración	Intensamente fluido	Presencia de Cristales
Color	Pardo claro	Pardo oscuro	Sin alteración
Olor	Sin alteración	Levemente menos intenso	Sin alteración
Formulación 7	Estantería	Acelerado	Refrigerado
Aspecto	Ligeramente más fluido	Más fluido	Leche fluida

Color	Sin alteración	Sin alteración	Sin alteración
Olor	Sin alteración	Sin alteración	Sin alteración
Formulación 8	Estantería	Acelerado	Refrigerado
Aspecto	Sin alteración	Sin alteración	Sin alteración
Color	Sin alteración	Sin alteración	Sin alteración
Olor	Sin alteración	Sin alteración	Sin alteración
Formulación 9	Estantería	Acelerado	Refrigerado
Aspecto	Sin alteración	Sin alteración	Sin alteración
Color	Sin alteración	Sin alteración	Sin alteración
Olor	Sin alteración	Sin alteración	Sin alteración
Formulación 10	Estantería	Acelerado	Refrigerado
Aspecto	Sin alteración	Levemente más fluido	Leche fluida
Color	Sin alteración	Sin alteración	Sin alteración
Olor	Sin alteración	Sin alteración	Sin alteración
Formulación 11	Estantería	Acelerado	Refrigerado
Aspecto	Sin alteración	Sin alteración	Sin alteración
Color	Sin alteración	Sin alteración	Sin alteración
Olor	Sin alteración	Sin alteración	Sin alteración
Formulación 12	Estantería	Acelerado	Refrigerado
Aspecto	Sin alteración	Sin alteración	Sin alteración
Color	Sin alteración	Sin alteración	Sin alteración
Olor	Sin alteración	Sin alteración	Sin alteración

Seguimiento semanal Características organolépticas. (Estantería)

Semana 1: No se observan cambios significativos en aspecto, color y aroma en todas las formulaciones	Semana 2 No se observan cambios significativos en aspecto, color y aroma en todas las formulaciones
Semana 3 No se observan cambios significativos en aspecto, color y aroma. En todas las formulaciones	Semana 4: Formulación 01-07-10 Crema levemente más fluido con pequeñas gotitas sobre su superficie.
Semana 5: Formulación 01-07-10 aspecto evidentemente más fluido con presencia de exudado.	Semana 6: Tonalidad tenuemente amarillo-pardo (F4-F5).Formulaciones 01-07-10 permanece aspecto fluido y exudado. (Reversible)

1) Preparados Formulados con Melavoid™ de forma aislada.

Respecto a sus características organolépticas, todas las formulaciones mencionadas anteriormente se encontraron sin alteración alguna desde el inicio al final de estudio tanto en aspecto, color y olor bajo las tres condiciones de estabilidad: Estantería, acelerado y refrigerado. Sin embargo, la formulación de Melavoid al 3% en Croda base presentó diferencias en su aspecto en las 3 condiciones mencionadas anteriormente. Se comportó de un aspecto más fluido en relación al inicio del estudio, incluso con presencia de exudado en el pomo de estantería, lo cual puede deberse a una separación gravitacional de las fases de la emulsión, debido a que el pomo se encontraba en forma vertical sobre el mesón a temperatura de ambiente, dando señales de posibles inestabilidades del tipo floculación o posterior coalescencia. Este cambio se mostraba reversible tras la agitación del envase.

.2) Preparados Formulados con Melavoid™ asociado a otro activo.

Respecto a sus características organolépticas existen cambios significativos tanto en la formulación en croda base (F4) como en gel de hidroxietilcelulosa (F5). En ambas formulaciones bajo condición de Estantería y Acelerada presentan aspecto más fluido en comparación al inicio del estudio. Sin embargo bajo refrigeración no se observan cambios aparentes. Respecto al color, hay cambios evidentes de tonalidad en ambas formulaciones bajo condición de estantería y acelerado. Se observa una tonalidad parda, que se intensifica bajo condición de acelerado. En cuanto al olor, no hay grandes cambios relevantes, sin embargo se aprecia una leve disminución de la intensidad del aroma característico al activo en ambas formulaciones bajo condición acelerada.

3) Preparados Formulados con AFFIPORE™ de forma aislada. (F7-F8-F9)

Respecto a cambios en las características organolépticas de estas formulaciones al término del estudio no se observaron cambios significativos bajo las 3 condiciones de almacenamiento. Sólo se observó ligeros cambios en el aspecto de la formulación en croda base (F7), la cual presentó mayor fluidez que su apariencia inicial, patrón reiterativo a las formulaciones con Melavoid™

4) Preparados Formulados con AFFIPORE™ asociado a otro activo.

No se observaron cambios organolépticos bajo ninguna de las condiciones de almacenamiento estudiados al término del estudio. Las características de Aspecto, color y olor se mantuvieron estables a lo largo del desarrollo del estudio.

Características Físicoquímicas.

1) Potencial de Hidrógeno (pH)

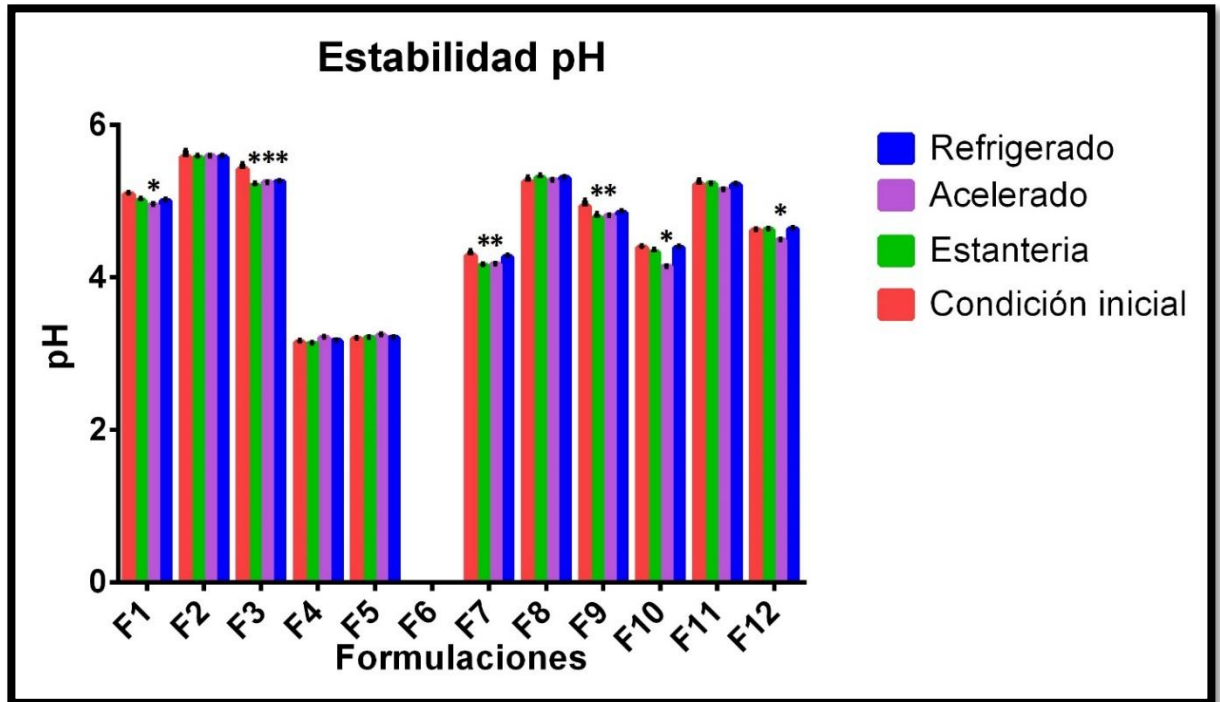


Fig N°10: Comparación pH inicial versus pH final de cada una de las formulaciones evaluadas. Los resultados se presentan como promedio \pm SEM (Error estándar de la media); n=3; * diferencia significativa respecto a la condición inicial; $p < 0,05$.

1) Preparados con MELAVOID™ de forma aislada.

Respecto a la prueba de estabilidad pH la formulación en croda (F1) al inicio del estudio presentó un pH de $5,09 \pm 0,02$, presentando diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$; n=3) sólo frente a la formulación en estudio acelerado $4,95 \pm 0,01$. Bajo las condiciones de estantería y Refrigerado el pH se mantuvo estable sin variación estadísticamente significativa. Respecto a la formulación de Melavoid™ en gel (F2) no presentó cambios significativos respecto a su pH inicial al término del estudio tanto en condición aceleradas, refrigeradas como estantería. Sin embargo la formulación de Melavoid™ en Serum base (F3) frente al control inicial presentó un pH de $5,43 \pm 0,06$

presentando diferencias estadísticamente significativa al término de las condiciones de estabilidad: Estantería $5,21\pm 0,03$; Acelerado $5,25\pm 0,01$ y Refrigerado $5,26\pm 0,01$ ($p<0,05$; $n=3$).

2) Preparados con MELAVOID™ asociado con otro activo.

Frente a la estabilidad del pH, ambas formulaciones permanecieron estables al término del estudio bajo las condiciones de Estantería, Acelerado y Refrigerado, no observándose diferencias estadísticamente significativas frente al control inicial ($p<0,05$; $n=3$). La media para la formulación en Croda Base (F4) fue $3,15\pm 0,01$ y para Gel de Hidroxietilcelulosa (F5) $3,20\pm 0,01$.

3) Preparados con AFFIPORE™ de forma aislada.

Respecto al pH de estas formulaciones, no existen diferencias estadísticamente significativas para la formulación de Affipore en gel base (F8) respecto al control inicial: $5,26\pm 0,05$ ($p<0,05$; $n=3$) bajo ninguna de las tres condiciones de almacenamiento estudiadas. Sin embargo bajo la condición de estantería y Acelerado hubo diferencias estadísticamente significativas para la formulación en croda (F7) y en Serum base (F9). El control inicial mostró valores de $4,29\pm 0,06$ y $4,93\pm 0,08$ respectivamente. Contrastado a los valores observados al término del estudio Acelerado: $4,18\pm 0,01$ (F7) y $4,81\pm 0,01$ (F9). Bajo condición de estantería el patrón se reiteró con su tendencia a la baja: $4,15\pm 0,02$ (F7) y $4,78\pm 0,05$ (F9).

4) Preparados con AFFIPORE™ de forma asociada con otro activo.

Frente a la estabilidad del pH, sólo hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a la condición inicial ($p<0,05$; $n=3$) en los preparados sujetos al estudio bajo condición acelerado: Croda Base (F10) y Serum base (F12). La tendencia fue a la leve disminución de este parámetro. Los valores iniciales fueron $4,39\pm 0,02$ para Croda base (F10) versus $4,62\pm 0,01$ para Serum base (F12). Contrastados con los resultados finales bajo condición acelerado: $4,14\pm 0,01$ para Croda (F10) y $4,49\pm 0,01$ para Serum base (F12). La formulación en gel (F11) no presentó diferencias significativas al término de las tres condiciones de almacenamiento (Valor inicial: $5,22\pm 0,06$).

Tendencia pH en el tiempo

Fórmula	Estudio Acelerado						Estudio Refrigerado						Estantería				
	DIA 0 (*)	DIA 4	DIA 7	DIA 11	DIA 15 (*)	DIA 0 (*)	DIA 4	DIA 7	DIA 11	DIA 15 (*)	DIA 0 (*)	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 5	DIA 45
F1	5,09	4,98	5,03	4,96	4,95	5,09	5,05	5,05	4,95	5	5,09	5,18	5,09	5,01	4,99	5,01	5,01
F2	5,58	5,54	5,49	5,51	5,59	5,58	5,59	5,57	5,61	5,58	5,61	5,56	5,56	5,56	5,54	5,58	5,57
F3	5,43	5,44	5,37	5,33	5,25	5,43	5,4	5,38	5,27	5,26	5,39	5,42	5,36	5,35	5,26	5,21	5,21
F4	3,15	3,17	3,15	3,19	3,21	3,15	3,18	3,13	3,18	3,17	3,2	3,16	3,16	3,17	3,14	3,13	3,13
F5	3,2	3,2	3,16	3,26	3,24	3,2	3,2	3,22	3,17	3,21	3,22	3,23	3,22	3,22	3,21	3,21	3,21
F6																	
F7	4,29	4,32	4,26	4,2	4,18	4,29	4,39	4,33	4,29	4,27	4,32	4,17	4,11	4,12	4,15	4,15	4,15
F8	5,26	5,29	5,24	5,23	5,27	5,26	5,24	5,31	5,33	5,31	5,45	5,36	5,34	5,36	5,32	5,31	5,31
F9	4,93	4,91	4,95	4,87	4,81	4,93	4,95	4,98	4,92	4,85	4,94	4,93	4,87	4,82	4,79	4,78	4,78
F10	4,39	4,36	4,38	4,22	4,14	4,39	4,38	4,42	4,4	4,39	4,46	4,43	4,39	4,38	4,31	4,33	4,33
F11	5,22	5,24	5,21	5,14	5,15	5,22	5,28	5,27	5,21	5,22	5,24	5,21	5,24	5,19	5,23	5,23	5,23
F12	4,62	4,68	4,59	4,55	4,49	4,62	4,69	4,66	4,61	4,64	4,66	4,66	4,64	4,66	4,65	4,63	4,63

(*) Promedio p<0,05; n=3

2) Extensibilidad

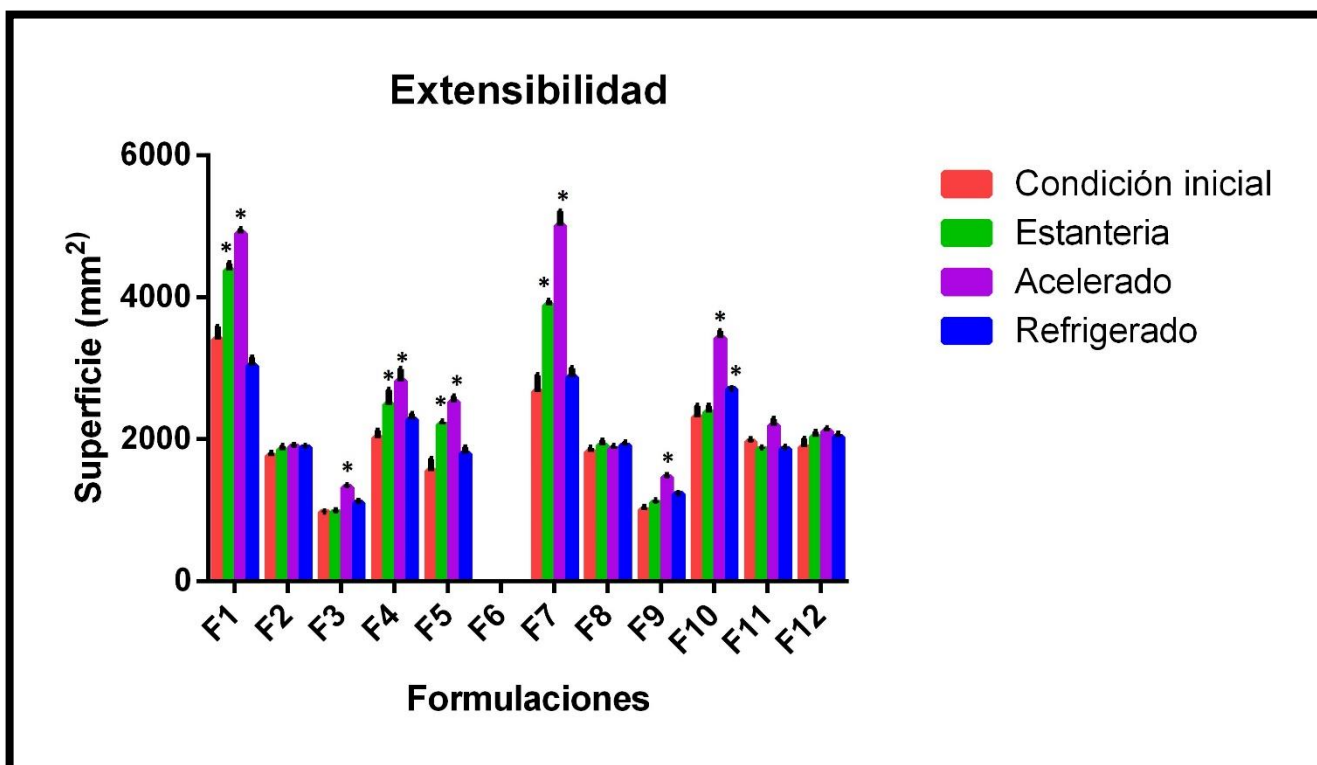


Fig N°11: Comparación superficie inicial versus superficie final de cada una de las formulaciones evaluadas. Los resultados se presentan como promedio \pm SEM (Error estándar de la media); n=3; * diferencia significativa respecto a la condición inicial; p < 0,05.

1) Preparados con MELAVOID™ de forma aislada.

Para el estudio de extensibilidad la formulación de Melavoid™ en croda base (F1) presentó diferencias estadísticamente significativa frente al control inicial $3408,69 \pm 180 \text{ mm}^2$ ($p < 0,05$; n=3) obteniendo al término del estudio de estantería un promedio de $4379,90 \pm 103$; Acelerado $4902,06 \pm 62 \text{ mm}^2$ y Refrigerado $3037,46 \pm 113,49 \text{ mm}^2$ observando un aumento de la superficie para los dos primeros y una disminución para este último. Respecto a la formulación en gel (F2) no hubo diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo para la formulación en Serum base (F3), sólo presento diferencias respecto al control, el preparado bajo condiciones aceleradas $971,34 \pm 9 \text{ mm}^2$ versus $1320,65 \pm 32 \text{ mm}^2$ ($p < 0,05$; n=3).

2) Preparados de MELAVOID™ de forma asociada con otro activo.

Respecto a la extensibilidad de estos preparados, ambas formulaciones no presentaron diferencia estadísticamente significativa frente al control inicial ($2019,00 \pm 104,72 \text{ mm}^2$ para Croda Base y $1552,73 \pm 170,81 \text{ mm}^2$ para gel base) bajo la condición de refrigeración. Sin embargo, bajo la condición estantería y acelerado si hubo diferencias significativas. Se observó que la extensibilidad aumentó respecto a su condición inicial bajo condición acelerado $2817,16 \pm 176,85 \text{ mm}^2$ para Croda Base (F4) y $2523,22 \pm 78,17 \text{ mm}^2$ para gel base respectivamente (F5). Para condición de estantería, el patrón se repite en menor intensidad observando un aumento de superficie: $2486,77 \pm 208,70 \text{ mm}^2$ para croda base (F4) y $2206,71 \pm 48,07 \text{ mm}^2$ para gel base.

3) Preparados de AFFIPORE™ de forma aislada.

En cuanto a la extensibilidad se reitera la estabilidad de la formulación en gel base (F8) no observando diferencias significativas respecto al control inicial $1822,97 \pm 55,11 \text{ mm}^2$ ($p < 0,05$; $n=3$) bajo ninguna de las tres condiciones estudiadas. Para la formulación en croda base (F7) hubo un aumento de la superficie tanto para las condiciones de Estantería como Acelerado, los cuales mostraron ser estadísticamente significativo respecto del control inicial $2667,28 \pm 233,69 \text{ mm}^2$. Los valores obtenidos fueron $3885,76 \pm 66,60 \text{ mm}^2$ y $5009,60 \pm 201,29 \text{ mm}^2$ respectivamente. Mientras tanto que para la formulación en Serum base solo mostró diferencias bajo la condición Acelerada, la cual reiteró el patrón al aumento: Control inicial $1000,34 \pm 49,08 \text{ mm}^2$ Acelerado Final: $1463,79 \pm 29,98 \text{ mm}^2$ ($p < 0,05$; $n=3$).

4) Preparados que contienen AFFIPORE™ asociado a otro activo.

Respecto al parámetro de extensibilidad este se mantuvo estable, sólo observándose diferencias estadísticamente significativas frente a la condición inicial ($p < 0,05$; $n=3$) en la formulación en croda base bajo condición acelerado: $2309,92 \pm 39,47 \text{ mm}^2$ versus $3422,77 \pm 104,46 \text{ mm}^2$. Tanto la formulación en gel como en Serum base no presentaron diferencias estadísticamente significativas bajo ninguna condición de almacenamiento.

Tendencia Extensibilidad en el tiempo																			
Fórmula	Estudio Acelerado						Estudio Refrigerado						Estantería						
	DIA 0 (*)	DIA 4	DIA 7	DIA 11	DIA 15 (*)	DIA 0 (*)	DIA 4	DIA 7	DIA 11	DIA 15 (*)	DIA 0 (*)	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 5	DIA 45 (*)		
F1	3408,693	5876,55	6361,73	5944,68	4902,063	3408,693	3739,28	3473,23	3848,45	3037,46	3408,693	5281,02	5410,61	4128,25	4185,39	3685,28	4379,903		
F2	1760,34	2042,82	2164,75	2123,72	1898,763	1760,34	1772,05	1847,45	2248,01	1885,87	1760,34	1661,9	2123,72	2002,96	1963,5	1809,56	1848,367		
F3	971,34	1104,47	1134,11	962,11	1320,647	971,34	1075,21	907,92	934,82	1104,86	971,34	1104,47	989,8	989,8	962,11	989,8	971,6033		
F4	2019	3631,68	2642,08	3473,23	2817,157	2019	2248,01	1924,42	2002,96	2277,46	2019	2551,76	2507,19	2642,08	2733,97	2551,76	2486,767		
F5	1552,73	2290,22	2827,43	3216,99	2523,223	1552,73	2002,96	1924,42	1885,74	1799,28	1552,73	2687,83	2083,07	2123,72	2375,83	1963,5	2206,707		
F6																			
F7	2667,28	6013,2	3959,19	6291,24	5009,597	2667,28	3793,67	3216,99	3166,92	2877,503	2667,28	4242,92	3903,63	4015,15	4128,25	3525,65	3885,757		
F8	1822,973	1924,42	1963,5	1924,42	1860,737	1822,973	2083,07	1625,97	1847,45	1912,05	1822,973	1809,56	1885,74	1885,74	1885,74	1772,05	1912,707		
F9	1000,337	1385,44	1104,47	1046,35	1463,787	1000,337	1075,21	1046,35	1017,87	1225,55	1000,337	1017,88	1017,88	934,82	1017,88	1046,35	1104,993		
F10	2309,92	4476,97	3578,47	4839,82	3422,767	2309,92	2042,82	2551,76	2463,01	2703,21	2309,92	2733,97	2375,83	2733,97	2874,75	2507,19	2377,533		
F11	1963,887	2164,75	2123,72	2123,72	2194,207	1963,887	1847,45	1772,05	1809,56	1880,477	1963,887	2002,96	1924,42	1963,5	1809,56	1963,5	1860,347		
F12	1889,407	2042,82	1625,97	1734,94	2110,69	1889,407	1847,45	1661,9	1847,45	2030,06	1889,407	1847,45	2042,82	1963,5	1924,42	1885,74	2030,843		
(*) Promedio de 3 muestras p<0,05 n=3																			

c) Residuo Seco

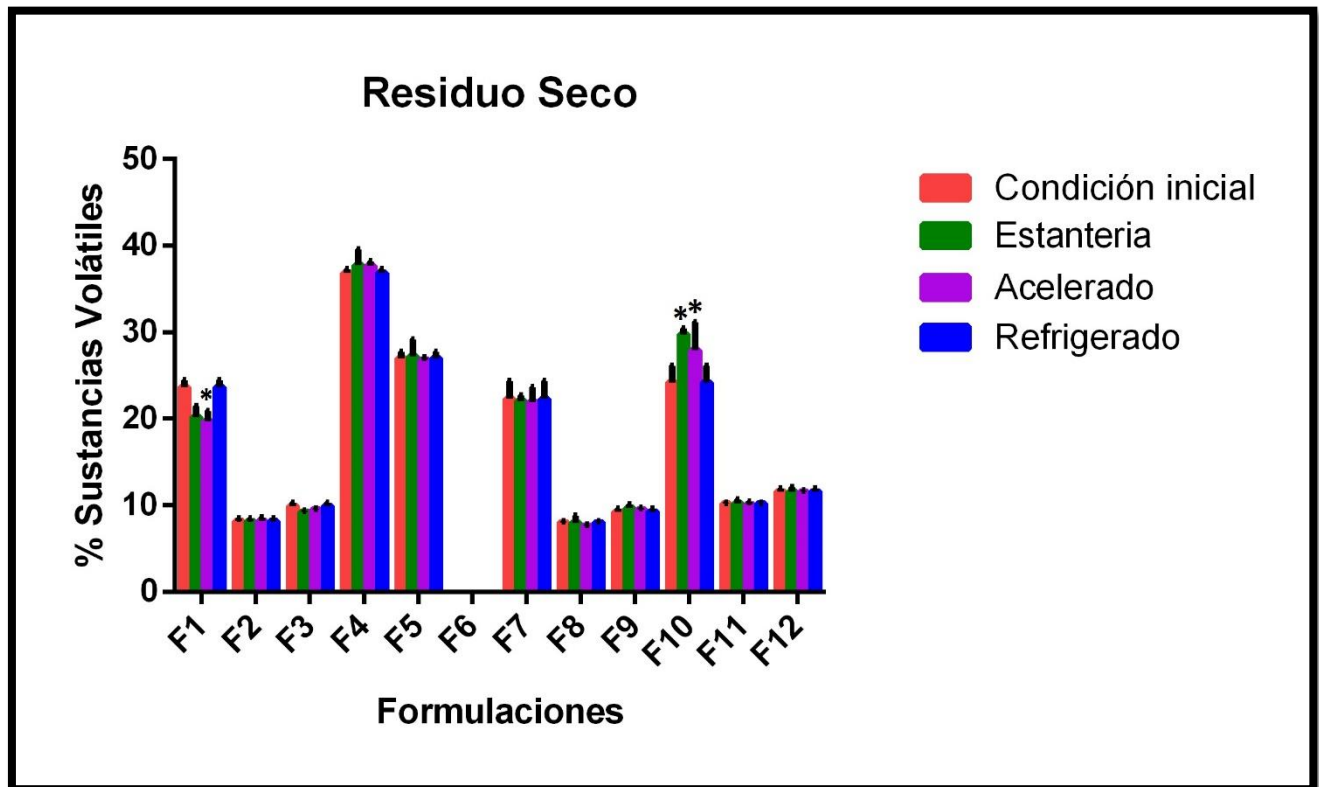


Fig N°12 Comparación porcentaje de sustancias volátiles inicial versus porcentaje de sustancias volátiles final de cada una de las formulaciones evaluadas. Los resultados se presentan como promedio \pm SEM (Error estándar de la media); n=3; * diferencia significativa respecto a la condición inicial; p< 0,05.

1) Preparados que contienen MELAVOID™ de forma aislada.

Respecto del porcentaje de sustancias volátiles sólo la formulación de Melavoid™ en croda base (F1) bajo condiciones aceleradas presentó diferencias estadísticamente significativa respecto al control inicial: $23,64 \pm 0,80$ versus $19,67 \pm 1,23$ (p<0,05; n=3). La formulación en gel (F2) y en Serum base fueron estables a esta prueba en todas las condiciones de estabilidad, sin presentar diferencia estadísticamente significativa

2) Preparados que contienen MELAVOID™ de forma asociada a otro activo.

Frente al porcentaje de sustancias volátiles, ambas formulaciones no presentan diferencias estadísticamente significativas respecto al control inicial (Croda base $36,84 \pm 0,46$; Gel base $26,99 \pm 0,75$) bajo las tres condiciones de estabilidad evaluadas ($p < 0,05$; $n=3$).

3) Preparados que contienen AFFIPORE™ de forma aislada.

Respecto a los valores obtenidos en este parámetro, no hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los preparados bajo las tres condiciones de almacenamiento ($p < 0,05$; $n=3$).

4) Preparados que contienen AFFIPORE™ en forma asociada a otro activo.

Sólo se observan diferencias estadísticamente significativas frente al control inicial en el preparado en croda base (F10) bajo condición de estantería y acelerado: $29,73 \pm 0,71$ versus $27,91 \pm 3,27$ respectivamente. Contrastado con su valor inicial de $24,18 \pm 1,96$. Respecto a la formulación en gel base (F11) y en Serum Base (F12) ambas permanecieron estables en relación a su control inicial bajo las 3 condiciones de almacenamiento ya indicadas: $10,20 \pm 0,11$ versus $11,62 \pm 0,33$ respectivamente.

d) Centrifugación.

Velocidad: 3000 rpm Aceleración: 01 Temperatura: 5°C Tiempo: 30 min				
Condición	Control Inicial	Estertería Final	Acelerado Final	Refrigerado Final
Formulación 01	Sin cambios	S/F	Sin cambios	S/F
Formulación 02	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Formulación 03	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Formulación 04	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Formulación 05	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	P/P
Formulación 06	Sin información	Sin información	Sin información	Sin información
Formulación 07	Sin cambios	S/F	Sin cambios	Sin cambios
Formulación 08	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Formulación 09	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Formulación 10	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Formulación 11	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Formulación 12	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios

S/F: Separación de fase <0,1 mL P/P: Precipitado-Cristales

Velocidad: 3000 rpm Aceleración: 01 Temperatura: 25°C Tiempo: 30 min				
Formulación	Control Inicial	Esterería Final	Acelerado Final	Refrigerado Final
Formulación 01	Sin cambios	S/F	S/F	S/F
Formulación 02	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Formulación 03	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Formulación 04	Sin cambios	Sin cambios	S/F	Sin cambios
Formulación 05	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	P/P
Formulación 06	Sin información	Sin información	Sin información	Sin información
Formulación 07	Sin cambios	S/F	S/F	S/F
Formulación 08	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Formulación 09	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Formulación 10	Sin cambios	S/F	S/F	S/F
Formulación 11	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Formulación 12	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios

S/F: Separación de fase <0,1mL P/P: Precipitado-Cristales

1) Preparados que contienen MELAVOID™ de forma aislada.

Por otro lado, la misma formulación anterior de Melavoid™ al 3 % en Croda (F1) presentó una pequeña porción de líquido (<0,1 mL) en el fondo tras los 15 y 45 días de estudio de estabilidad tanto Acelerado-Refrigerado como Anaquel respectivamente ante la prueba de la centrifuga en ambas condiciones distintas de temperatura. La formulación en gel de hidroxietilcelulosa y Serum base resultó sin alteración alguna. Cabe señalar, que al inicio del estudio la evaluación de esta prueba resultó sin alteración apreciable.

2) Preparados que contienen MELAVOID™ de forma asociada a otro activo

Frente a la estabilidad de la prueba de la centrifuga en general tanto la formulación en croda base (F4) como en gel base (F5) no se observan cambios significativos en ambas condiciones de temperaturas evaluadas en la prueba. Sin embargo, destaca la formación de un precipitado con aspecto de cristales en el fondo en la formulación en gel (F5), lo cual coincide con lo descrito en sus características organolépticas, el cual puede deberse a cierta falencia en la elaboración del preparado por una falta de disolución de los cristales de ácido glicólico previo a la incorporación de la base. Esto se pudo evitar previa incorporación de un agente levigante durante la elaboración del preparado.

3) Preparados que contienen AFFIPORE™ de forma aislada.

La prueba de estabilidad de la centrifuga no presentó inestabilidades al inicio del estudio para ninguno de los preparados formulados (F7-F8-F9) en las dos formatos de temperatura evaluados. Sin embargo al término del estudio la formulación en croda base (F7) mostró separación de fase para las 3 condiciones de almacenamiento: Estantería, Acelerado y Refrigerado a 25°C. Cabe mencionar que a 5°C sólo el preparado de estantería mostró separación de fase en el fondo del tubo eppendorf.

4) Preparados que contienen AFFIPORE™ de forma asociada a otro activo

Respecto a la estabilidad de la prueba de la centrifuga solo se observó separación de fase al término de las tres condiciones de almacenamiento de la formulación en croda base (F10) a 25°C. La prueba realizada a 5°C no observó cambios en ninguno de los tubos. Cabe mencionar que al inicio del estudio los tres preparados fueron estables a esta prueba.

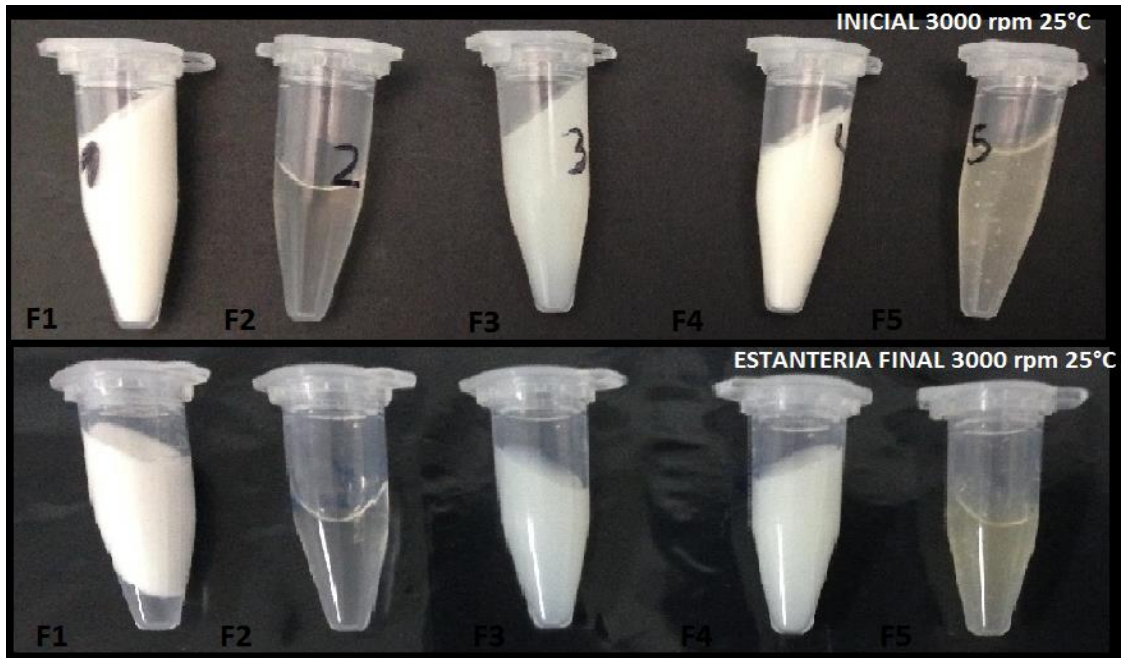


Fig 13: Imagen representativa Muestras F1-F5 Condición inicial versus Estantería

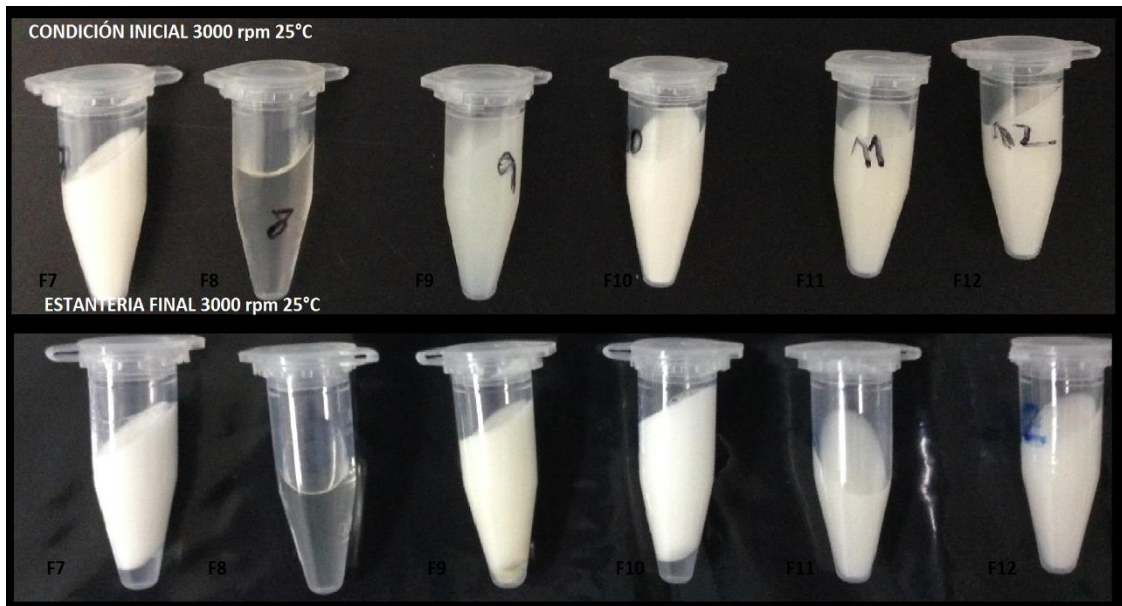


Fig 14: Imagen representativa Muestras F7-F12 Condición inicial versus Estantería

e) Control Microbiológico

El análisis realizado por PHARMA ISA Laboratorio Externo de Control de Calidad fue realizado en presencia de controles de ambiente, gabinete de Bioseguridad y medios de cultivo. El tiempo de análisis duró siete días. Boletín de análisis N° 14-19800 al 14-19805. (Anexo N°6)

Formulación	Análisis					
	Recuento mesófilos aeróbicos	Recuento Hongos y levaduras	Investigación S.aureus	Investigación P. Aeuroginosa	Investigación Salmonella Sp.	Investigación E. coli
Formulación 01	<10 ufc/gr	<10 ufc/gr	Ausencia/gr	Ausencia/gr	Ausencia/gr	Ausencia/gr
Formulación 02	<10 ufc/gr	<10 ufc/gr	Ausencia/gr	Ausencia/gr	Ausencia/gr	Ausencia/gr
Formulación 03	<10 ufc/gr	<10 ufc/gr	Ausencia/gr	Ausencia/gr	Ausencia/gr	Ausencia/gr
Formulación 07	<10 ufc/gr	<10 ufc/gr	Ausencia/gr	Ausencia/gr	Ausencia/gr	Ausencia/gr
Formulación 08	<10 ufc/gr	<10 ufc/gr	Ausencia/gr	Ausencia/gr	Ausencia/gr	Ausencia/gr
Formulación 09	<10 ufc/gr	<10 ufc/gr	Ausencia/gr	Ausencia/gr	Ausencia/gr	Ausencia/gr
Especificaciones	< 1000 ufc/gr	<100 ufc/gr	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia

Desde el punto de vista microbiológico, tanto la formulaciones elaboradas con MELAVOID™ y AFFIPORE™ en croda base (F1-F7), gel hidroxietilcelulosa (F2-F8) y Serum base (F3-F9) presentaron resultados favorables para la prueba de conteo microbiano como ausencia de microorganismos patógenos cumpliendo las especificaciones legales enunciadas en el Resolución exenta N° 6444/2005.

Formulación 6 (F6)

Durante el proceso de elaboración esta fórmula sufrió la ruptura de la emulsión. Previo a la adición de la base, los cristales incorporados: Ácido glicólico, Ácido Kojico y Chromabright fueron previamente disueltos con propilenglicol. Por presencia de estos activos ácidos, se agregó gotas de trietanolamina previo a la incorporación de la base de manera de neutralizar el pH. El Serum base presenta dentro de sus especificaciones de producto terminado un pH de 5-7, sin embargo menciona que su máxima estabilidad se observa en un rango de 4-9. El ácido glicólico en solución acuosa presenta un pH de 1,8-3,0 (ACOFAR) mientras que el Ácido Kójico 3,5-6,5 (ACOFAR). Debido a esto último, esta posible inestabilidad fisicoquímica puede ser explicada debido a que la cantidad de trietanolamina adicionada durante la elaboración no fue suficiente para neutralizar el pH del ácido glicólico-Kojico, por lo que Serum no soportó este valor de pH, produciendo la ruptura de este, terminando con un producto de apariencia líquida, el cual no fue viable realizar el estudio. Cabe mencionar además que aumenta la posibilidad de inestabilidad debido a la carga iónica de la emulsión puesto que su carácter aniónico presenta marcada incompatibilidad con electrolitos fuertes, tensioactivos catiónicos y otras sustancias de tipo catiónico. Pueden existir problemas de estabilidad a pH inferior a 5. Ejemplos: el lactato de amonio rompe este tipo de emulsiones, al reaccionar con emulgentes de tipo aniónicos así como el ácido glicólico sin tamponar, disminuye considerablemente la consistencia de la emulsión por modificar el pH. (Alia F, 2007) (Llopis C, 2001).



Fig 15: Inestabilidad formulación 6 Melavoid 3% en Serum Base asociado a ácido Glicólico-Kójico.

Discusión integral.

- Como resultado de la evaluación microbiológica, en todas las formulaciones analizadas se obtuvo un conteo menor de 10 U.F.C/g producto de bacterias, hongos y levaduras, sin existencia de microorganismos patógenos. Estos resultados demostraron que los preservativos antimicrobianos empleados en la elaboración de las bases son eficaces y protegen al producto de la contaminación a la que se expone este tipo de formulación durante el tiempo que exige la ley, no existiendo relación e inconveniente con los nuevos activos incorporados. Se ha demostrado que la presencia de microorganismos como bacterias degradan los agentes emulsionantes no iónicos y aniónicos, la glicerina y muchos estabilizantes naturales como la goma tragacanto y goma aguar, lo que explica la importancia de la estabilidad microbiológica en la estabilidad física de las emulsiones (USP 34).
- En general, todas las formulaciones estudiadas bajo las tres condiciones de almacenamiento mantuvieron sus características organolépticas al término del estudio. Sin embargo, se observó un patrón reiterativo en las formulaciones elaboradas en croda base de ambos activos, los cuales aparentemente presentaron pérdida de su homogeneidad durante el transcurso del estudio debido a que presentaron un aspecto más fluido, incluso con la presencia de exudado bajo la forma de gotas visibles sobre la superficie. Esto se repite bajo condición de estantería y acelerado, la cual coincide con un aumento significativo de la extensibilidad en estas formulaciones, lo que está relacionado con la consistencia final del producto (Perez B. et al., 2011). Esto puede ser explicado como una forma de inestabilidad de la emulsión por una reorganización y contracción de la estructura interna (Castillo A, 2012). Por otro lado, Croda es una base auto-emulsionable constituida por parafina y aceite mineral. Es conocido que formulaciones con petrolato sólido, petrolato líquido o similares pueden sufrir exudación moderada, debido a la sinéresis del sistema (Suarez et al. 2008). Cabe destacar además el cambio de tonalidad intenso a pardo oscuro de las formulación en

croda base (F4) y gel base (F5) con Melavoid y activos asociados bajo condición acelerada. Esto puede ser explicado debido a una posible reacción de oxidación gatillada por múltiples factores: tanto el ácido glicólico como el kójico son capaces de sufrir un proceso de oxidación mediante una reacción de descarboxilación oxidativa la que genera formaldehído y dióxido de carbono, oxidándose el primero a ácido fórmico en presencia de un medio ácido (Escobedo, 1994), lo que coincide con el pH obtenido de estas formulaciones (3,15-3,25). Esta reacción en particular es descrita como un proceso lento, sin embargo, adicionalmente se agrega el factor temperatura, el cual aumenta la velocidad de oxidación (Remington, 2003). También cabe mencionar que durante el envasado, no es posible eliminar en su totalidad el oxígeno del pomo, por lo que pequeñas cantidades de oxígeno son suficientes para iniciar una reacción en cadena (Remington, 2003). Por lo demás, se suma la posibilidad de presencia de trazas de metales pesados los cuales actúan como catalizadores de este tipo de reacciones (Remington, 2003). El uso de quelantes al agua para secuestrar metales pesados reduce esta posibilidad. Frente a esto sería recomendable la adición de antioxidantes como metabisulfito de sodio o ácido ascórbico entre otros, los cuales actúan como catalizadores negativos de este tipo de reacciones (Alía F, 2003). Melavoid, por su parte, presenta como molécula activa Boeravinona B, que corresponde al grupo de los rotenoides, que es el nombre genérico de un grupo de isoflavonoides cuya estructura presenta potenciales niveles de oxidación a pH ácidos y básicos extremos (Marcano, 2002), sin embargo los preparados en que Melavoid se encontraba de forma aislada en croda base (F1) y gel base (F2) bajo estas mismas condiciones no presentaron cambios apreciables, por lo que se descarta su relación en este cambio de tonalidad.

- Respecto a la prueba de estabilidad de la centrifuga todas las formulaciones estudiadas, no presentaron alguna alteración o signo de inestabilidad al inicio del estudio. Sin embargo, al término de este, se reitera el patrón de inestabilidad de los preparados en croda base. De todas formas, la centrifugación se realiza bajo condiciones drásticas, donde se acelera el

proceso que en condiciones normales debiese transcurrir mucho más lentamente. (Pérez et al., 2008). Existen dos procesos importantes relacionados con la estabilidad de una emulsión: la formación de crema y sedimentación. El primero, está relacionado con el movimiento hacia arriba de las gotitas dispersadas respecto a la fase continua, mientras que sedimentación, el proceso inverso, es el desplazamiento de las partículas hacia abajo. En cualquier emulsión tienen lugar uno u otro de estos procesos, según las densidades de la fase dispersa y continua. Esto es indeseable en un producto farmacéutico en que la homogeneidad es esencial para la administración de la dosis correcta y uniforme, más **aún** cuando esto puede facilitar más el proceso de coalescencia o previamente la floculación. La velocidad a la que una gotita o partícula esférica sedimenta en un líquido es regida por la ley de Stokes, la cual aún es útil debido a que señala los factores que influyen en estos procesos: diámetro de las gotitas suspendidas, la viscosidad del medio de suspensión y la diferencia de densidad entre la fase dispersa y el medio de dispersión. Lo más frecuente para solucionar este inconveniente es aumentar la viscosidad de la fase continua (Remington, 2003). Se ha planteado respecto a las pruebas predictivas, que cuando una preparación falla antes éstas condiciones de estrés, puede que tenga problemas, pero esto no se puede asegurar. Sin embargo, si logra pasar estas pruebas, debe estar correcta la formulación con un alto grado de probabilidad. Todo esto genera que la interpretación resulta a veces desacertada en el aspecto predictivo (Pérez et al., 2008).

- Frente a la estabilidad del pH al finalizar el estudio, en términos generales todas las formulaciones tanto de MELAVOID™ como AFFIPORE™ tendieron a mantener sus valores de pH o presentar una leve disminución bajo las tres condiciones de almacenamiento respecto al control inicial, en algunos casos hasta hubo diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, desde el punto de la aplicación de los preparados, a pesar de haber diferencia estadística, el pH se mantuvo estable en todas las formulaciones, es el ejemplo, de la formulación 1 de Melavoid en Croda base, donde el control presentó un pH

de $5,09 \pm 0,02$ versus el pH final bajo condición acelerada $4,95 \pm 0,01$. A pesar de ser estadísticamente significativo, este preparado sigue estando dentro de un rango aceptable respecto del pH fisiológico de la piel: 3,5-5,0, el cual es levemente ácido (Viglioglia, 1996). Desde el punto de vista galénico, al formular un preparado que será aplicado tópicamente hay que considerar evaluar el pH final de este, ya que este debe ser tolerado por nuestra piel. También es importante asegurar la estabilidad del producto a lo largo de su vida útil. De esta manera, aditivos reguladores del pH o sistemas buffer toman radical importancia. El que un preparado cuente con un pH de máxima estabilidad, involucra el pH de estabilidad de los excipientes y principios activos agregados en la base, el cual no siempre es posible obtener a causa de la solubilidad de los componentes en la base elegida, absorción de estos en los tejidos de la piel, la eficacia del producto y por los efectos irritantes que se pudieran producir (The pharmaceutical codex, 1994). Un ejemplo característico es el Ácido glicólico empleado en estas formulaciones, la literatura describe, que para lograr el efecto estimulador de la renovación celular, es necesario que el ácido glicólico no sea neutralizado completamente, es decir, que se mantenga un pH ácido de alrededor de 3, lo que implica que existe una fuerte correlación entre el pH ácido e irritación, es decir, que para que el principio activo sea eficaz es necesario que se genere un efecto irritante sobre la piel (Smith, 1995). Lo anterior, coincide con lo formulado y observado para la formulación 4 y 5, los cuales mantienen un pH alrededor de 3,15-3,25 bajo todas las condiciones de almacenamiento desde el inicio del estudio, obteniendo un producto estable desde el punto de vista de este parámetro.

- Respecto a la extensibilidad, en términos generales se observa que en todas las formulaciones, la extensibilidad se mantiene o tiende a aumentar, principalmente bajo la condición de acelerado, siendo la temperatura y el tiempo factores predisponentes de ello. Lo que concuerda con varios autores. Sin embargo, cabe mencionar, que este valor puede estar predispuesto al error experimental debido a que el tiempo tras obtenida la muestra recientemente sacada de la estufa y realizado la medición, la cual se realizaba a

temperatura de ambiente, haya sido muy abrupto, adicionado al posible sesgo del analista, debido a lo precaria de la prueba. Por otro lado, destaca el aumento considerable de extensibilidad específicamente de los preparados en Croda Base tanto para Melavoid como Affipore, bajo las condiciones de Estantería y Acelerado, lo cual coincide con sus cambios de consistencia y aspecto observado en las características organolépticas y lo obtenido en otros estudios de estrés térmico (Perez T. et al, 2011). Como señalan ciertos autores (Suarez P. et al, 2008; ANVISA, 2005) estos estudios acelerados sirven como criterio selectivo de la mejor opción a la hora de decidir entre una formulación u otra, sin embargo es claro que estos preparados son sometidos a condiciones drásticas de almacenamiento, semejantes a las que pueden ser expuestos durante su distribución o manipulación, por lo que su valor es predictivo y no determinante. El estudio del área de extensibilidad proporciona una medida del umbral de deformación del sistema y guarda una estrecha relación con la consistencia y apariencia de las formulaciones semisólidas. (Signorelli, 2005). Una buena extensibilidad asegura su adaptabilidad a las superficies y cavidades cutáneas para, de esta manera garantizar el contacto del fármaco o activo con toda la piel (Perez T. et al, 2011).

- No existe cambios relevantes respecto al porcentaje de sustancias volátiles al término del estudio bajo las 3 condiciones.
- Analizando lo expuesto anteriormente de forma integral, se puede decir, que las formulaciones diseñadas fueron físicamente estables y que no existe incompatibilidad entre las bases estudiadas y los nuevos activos evaluados: MELAVOID™ Y AFFIPORE™, Así lo confirman los parámetros evaluados. Sin embargo, este estudio deja de manifiesto las alteraciones de consistencia obtenidas a partir de las formulaciones en CRODA BASE, reflejados en los parámetros de extensibilidad y características organolépticas, lo que abre la posibilidad de reformular esta base en un estudio posterior. Por otro lado, es importante destacar la importancia de otros parámetros que no pudieron ser medidos en esta ocasión debido a que no se encontraban los medios para ser analizados. Entre estos destaca la importancia de medir viscosidad en preparados semisólidos como también las

concentraciones del activo al término del estudio. Esto abre la oportunidad de continuar este trabajo y seguir explorando el comportamiento de estos activos en las bases anteriormente descritas.

- MELAVOID™ y AFFIPORE™ demostraron ser compatibles con las bases galénicas planteadas, no presentándose signos de inestabilidad durante el proceso de elaboración y hasta el término del estudio a su máxima concentración de uso permitida. Esto se reiteró al asociarlos con otros principios activos de función similar. MELAVOID™ demostró ser estable en asociación con Ácido glicólico, Ácido Kójico y Chromabright tanto en croda base como gel base. Sin embargo, al formularlo en Serum base, la emulsión se rompió completamente producto del pH resultante de la asociación. AFFIPORE™ por su lado, demostró ser compatible con Clindamicina y Adapaleno en las tres bases dermatológicas evaluadas.
- Las fórmulas magistrales que incluyeron MELAVOID™ y AFFIPORE™ fueron desarrolladas previo a la elaboración de su respectivo procedimiento operativo estándar (POE). Este documento incluyó aspectos respecto de la estabilidad física y química de estos activos, su función y mecanismo de acción, instrucciones de trabajo durante su elaboración y las condiciones en que estos deben almacenarse, todo con el objetivo de optimizar el proceso de aprendizaje del personal auxiliar de recetario, de manera de homogenizar los procesos y con ello dar cumplimiento al sistema de garantía de la calidad que rige los procedimientos presentes en recetario magistral.
- Se implementó un protocolo de control de calidad de producto terminado que incluyó parámetros tales como: pH, Extensibilidad, Residuo Seco, características organolépticas, estabilidad en centrífuga y conteo microbiano. El resultado de esto permitió explorar respecto de las características de los preparados elaborados con MELAVOID y AFFIPORE. A partir de lo anterior se obtiene información relevante para el control de calidad de preparados que contengan estos activos en futuras prescripciones y formulaciones que pudieran incluirlos.

- Se desarrolló un estudio piloto de estabilidad bajo tres condiciones distintas de conservación y almacenamiento, a partir del cual se realizó un seguimiento de los parámetros de calidad anteriormente mencionados desde el inicio al final del estudio. A partir de esto se obtuvo preparados físicamente estables al término de los 45 días de Estantería. Sólo se observó alteración en la consistencia de los preparados en croda base. El estudio Acelerado y Refrigerado, al ser condiciones drásticas y no cotidianas, nos sugiere información de tipo predictiva sobre el comportamiento de MELAVOID y AFFIPORE bajo estas condiciones extremas de almacenamiento en las tres bases evaluadas.

- Acofarma. Ácido Glicólico: Ficha de información técnica. (Extraída el 28 de Julio del 2014:
http://www.acofarma.com/jdownloads/Fichas_Tecnicas/a214.htm)
- AEMPS. (2001).. REAL DECRETO 175/2001: Norma de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales. (Extraído el 02 de Julio del 2014:
http://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/medicamentosUsoHumano/docs/farmacopea/rcl_2001_660.pdf)
- Alcalde M^a.T, Del Pozo A. (2010). Nuevos despigmentantes cutáneos: Palmitato de dimetil Metoxicromano. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona. Vol. 29(5).108-110-
- Alia Fernández. (2010). Enciclopedia de la Formulación magistral: Excipientes y bases para la elaboración de fórmulas magistrales dermatológicas. Vol. (2), Madrid, España. Pág. 70.
- Alia Fernandez (2010: Enciclopedia de la Formulación magistral: Estabilidad y Control de Calidad de fórmulas Magistrales). Vol. (1). Madrid, España. 2010. Pág. 9-30.
- Alia Fernández (2008). Teoría y práctica de las emulsiones. Madrid, España. Pág. 2-20.
- Alia Fernández. (2007). Estudio comparativo de elaboración de fórmulas magistrales semisólidas obtenidas por agitación manual y mediante un sistema de agitación mecánica. Tesis para optar al grado de Doctor. Universidad Complutense, Madrid, España, Pág. 86.
- ANVISA, Agencia Nacional de vigilancia Sanitaria. (2005). Cosméticos: Guía de Estabilidad de Productos cosméticos. Vol 1. Brasilia, Brasil. Pág. 17-22.
- Arambarri B. P. et. Al. (2006). Elaboración y caracterización de emulsiones estabilizadas por polímeros y agentes tensioactivos.Rev. Iberoamericana de Polimeros. Volumen 7(3). Pág. 211-230.
- Bormann H., Melzig MF.(2000). Inhibition of metalloptdases by flavonoids and related compounds. Pharmazie. 55(2):129-32.

-Castillo A. (2012). Fórmulas Farmacéuticas semisólidas. (Extraído el 28 de Julio del 2014:http://www.proyectolumbre.com/revistas/5/documentos/3_SEMISOLIDOS.pdf)

-Cho Y. et al. (2008). Inhibitory Effects of Macelignan Isolated from *Myristica fragrans* HOUTT. on Melanin Biosynthesis. *Biol. Pharm. Bull*, 31(5) 986-989.

-Consejo General de colegios de Farmacéuticos de España.(2010) La formulación magistral: una opción de futuro en España. *Farmacéuticos*. 360:52-9.

Corral A. (2006) "Formulación Magistral de medicamentos: una necesidad terapéutica del siglo XXI". Academia de Farmacia Santa María de la región de Murcia, Cartagena- España, Pág.56-57.

Cruz Verde. Servicio de Recetario Magistral. (Página visitada el 30 de Julio del 2014 en <http://www.cruzverde.cl/servicios/recetario-magistral>.)

Escobedo J. (1994). Oxidación de los ácidos 2,3,4-trihidroxipentanodioicos y compuestos relacionados por permanganato en medio ácido. Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, México. Pag.30-33

Fagron Brasil. Ficha técnica del Proveedor: CR-2 Croda base. (Obtenida en: <http://www.fagron.com.br/produtos/Detalhes?Codigo=51356&Nome=CRODA%20BASE%20CR2> visitada el 10 de Julio del 2014).

Fagron Ibérica (2011) SEPIGEL 305: Ficha técnica del Proveedor.

Florez J. (2008) Farmacología Dermatológica. En: Farmacología Humana: Boada J.N, editor. 5ª Edición. Barcelona, España. Editorial Elsevier Masson. Pág. 1403-1413.

-Gennaro A.R. (2003) Remington Farmacia. 20ª Edición. Buenos Aires, Argentina. Editorial Médica Panamericana. Vol. 1. Pág. 372-384; 1146-1151

-Grabacka M. et al. (2008) PPAR γ regulates MITF and β -catenin expression and promotes a differentiated phenotype in mouse melanoma S91. *Pigment Cell Melanoma Res*. 21:388-396.

- Hearing, V.J.(2011) Determination of Melanin Synthetic Pathways. Milestones, Cutaneous Biology. Pág. 8-11.
- Instituto de Salud Pública, Gobierno de Chile: Centro Nacional de Farmacoeconomía, CENAFAR. (2013) Medicamentos en Chile: Revisión de la evidencia del mercado Nacional de Fármacos., 2013. Pág. 9-18.
- K.R. Smith; D.M Thiboutot. Thematic review series: Skin Lipids. Sebaceous gland lipids: Friend or foe? J. Lipid Res. 2008, 49(2): 271-281.
- Katsuta Y. et al. Improving the Appearance of facial pores. Cosmetics and Toiletries. 2004, 119(10): 59-44.
- Kiss A. et al. Metallopeptidases ACE, NEP and APN inhibition by plant extracts. Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research. 2005, 62(4): 299-302.
- Llanos P, Baladó P. (2009) "Formulación Magistral". Rev. Aula de la Farmacia. España.
- Llopis C. & Baixauli V. (2001). Formulario Básico de Medicamentos Magistrales. Editorial el Cid. Valencia, España. Pág.38-39-40-156.
- Mao-Qiang M. et al. Peroxisome-Proliferator-Activated Receptor (PPAR)-c Activation Stimulates Keratinocyte Differentiation. J Invest Dermatol. 2004, 123:305-312.
- Marcano D. & Hasegawa M. (2002). Fitoquímica Orgánica. Universidad Central de Venezuela, Consejo de desarrollo científico y Humanístico. 2ª Edición, pág. 193-195.
- Martinez B. et al. (2010) Morbilidad dermatológica en la unidad sanitaria "1o de mayo", Lanús Este, Buenos Aires, agosto de 2009 a enero de 2010. Rev. Argent. Dermatol. vol.91 (2). Pág. 4-5.
- Medina D.(2003) "Formulación Magistral: ¿Resurgimiento u olvido?" Rev. Centro Dermatológico Pascua .Vol. 12, Núm. 3.

- MINSAL, Gobierno de Chile. Subsecretaría de Salud Pública. Reglamento Aplicable a la Elaboración de preparados farmacéuticos en recetas de Farmacia: Decreto N°79/10.

- MINSAL, Gobierno de Chile (2005). Resolución exenta N°6444/05: Especificaciones de producto terminado para productos cosméticos.

- Mössner R. et al. (2002) Agonists of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Inhibit Cell Growth in Malignant Melanoma. PPAR γ in malignant melanoma. 119(3):576-582.

- Murakami M. et al. (2006) Morphological analysis of facial pores and factors related to changes with aging in pore shape. IFSCC Congress. Pág. 1-9.

- Perez M. J. & Noriega B. M. (2011) La piel: Estructura y Funciones. Open Course ware, Universidad de Cantabria. España. Pág. 1-7.

- Perez T. et al. (2011). Comportamiento reológico y extensibilidad de una formulación semisólida a partir del extracto acuoso de *Rhizophora mangle* L. Tecnología. Ciencia Ed. (IMIQ) 26(2): 75-79.

- Porta N. et al. (2012). Estudio de concordancia diagnóstica en Dermatología entre Atención Primaria y Especializada en el área de salud de un hospital de referencia. Actas Dermosifiliogr. (99):207-12

- Placha W. et al. (2003). The effect of PPAR γ ligands on the proliferation and apoptosis of human melanoma cells. Melanoma Res.13(5):447-456.

- Rajpoot, K. Mishra, R.N.(2011) Boerhaavia diffusa roots (Punarnava mool) – Review as Rasayan (Rejuvenator / Antiaging). International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences. 2(4):1454-1460.

- Sánchez-Regaña M, et al. (2012): La formulación Magistral en la terapéutica dermatológica actual. Actas Dermo-sifiliográficas. Pag 2-3. Barcelona, España

- Sertznig P. et al.(2008). Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) and the Human Skin. Am. J. Clin. Dermatol., 9(1):15-31.

- Signorelli I. Isla M. (2005). Elaboración de una crema de uso tópico a base de *Urtica dioica* L. *Revista de la Facultad de Farmacia*. 47(2):26-31.
- Sotomayor C. et al. (2010) Diagnóstico dermatológico: Correlación entre médicos de atención primaria de salud y médicos dermatólogos. *Rev. Chilena Dermatol.* 26(3):264-270.
- Suarez P. et al. (2008). Estabilidad acelerada del ungüento QL. *Rev Cubana Farm.* vol.42, n.1. (Extraído el 28 de Julio del 2014: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152008000100010).
- Smith, W. (2005) Hidroxiácidos y envejecimiento cutáneo. *Cosméticos Nuevos*. 2: 31-36.
- Sun Yu J. et al. Effect of combination of taurine and azelaic acid on antimelanogenesis in murine melanoma cells. *Journal of Biomedical Science*. 2010, 17(Suppl 1):S45.
- The Pharmaceutical Codex. (1994). "Principles and Practice of Pharmaceutics" 20ª edición, Editado por: Walter Lund, London. Pág: 82-91; 277-32
- THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. USP 34-NF 29 Farmacopea de los Estados Unidos de América: Formulario Nacional, Compendio de normas oficiales. Rockville, USA. 2011. Pág.789-794; 817-821.
- Thielitz A. et al. (2007). Inhibitors of dipeptidyl peptidase IV and aminopeptidase N target major pathogenetic steps in acne initiation. *J Invest Dermatol.* 127(5):1042-51.
- Viglioglia, P. y Rubin, J. (2006) *Cosmetría II: Fundamentos Científicos y Técnicos*. 4ª Edición. Ediciones de Cosmetría, Argentina. Pág.22-158.
- Wiechers J. W. et al. (2005). A new mechanism of action for skin whitening agents: binding to the peroxisome proliferator-activated receptor. *International Journal of Cosmetic Science*. 27:123–132.
- Zouboulis CC. et al. (2008) Frontiers in sebaceous gland biology and pathology. *Exp Dermatol.* 17(6):542-51.

ORDEN DE PRODUCCION

FECHA ELABORACION	NOMBRE PRODUCTO	CANTIDAD (GR)
	<u>SERUM BASE</u>	

FASE	COD CV	Descripción	Cantidad (%)
1	xxx	Novamer 305	x
1	xxx	Glicerina	x
1	xxx	Metilparabeno	x
1	xxx	Agua purificada	x

- 1) En un recipiente limpio pesar la totalidad de Novamer 305 y glicerina, humectar manualmente.
- 2) En otro recipiente, calentar agua con metilparabeno hasta que estos se disuelvan completamente, esto ocurrirá cuando la temperatura alcance 80-82°C.
- 3) Dispersar 1) en 2) en pequeñas cantidades y agitar enérgicamente hasta que la elaboración se encuentre homogénea con aspecto de gel-crema.
- 4) Se deberá rotular el recipiente plástico que lo contendrá de manera clara y legible indicando nombre del producto, fecha y Rp de elaboración.
- 5) Una vez que la base alcance la temperatura ambiente, se debe cerrar y llevar al área de control de calidad para su revisión junto con las planillas de elaboración y control de calidad. Anexo 02

ORDEN DE PRODUCCION

FECHA ELABORACION	NOMBRE PRODUCTO	CANTIDAD (GR)
	<u>CRODA BASE ÁCIDOS-LIQUIDOS</u>	500 GR

FASE	COD CV	Descripción	Cantidad (%)
FO	xxx	CRODA BASE CR-2	x
FO	xxx	Propilparabeno (Nipasol)	x
FA	xxx	Metilparabeno (Nipagin)	x
FA	xxx	Agua purificada	x

- 1) Limpiar área y materiales antes de elaboración.
- 2) Pesar en olla de aluminio los componentes de la fase oleosa.
- 3) Pesar en otra olla de aluminio los componentes de la fase acuosa.
- 4) Calentar cada una de las fases hasta llegar a una temperatura de 80-82 °C para la fase acuosa (disolución metilparabeno) y 70-75 °C para la fase oleosa.
- 5) Agregar inmediatamente la fase oleosa en un recipiente limpio y seco y agregar sobre ella (también en forma inmediata) la fase acuosa.
- 6) Mezclar en agitador a 500 rpm por 3 horas (cerca a los 38°C). Luego mezclar en forma manual (intermitentemente cada 5-10 min) hasta los 28-29°C.
- 7) Finalmente rotular con nombre, fecha de elaboración, y Rp del producto. Cuando la base alcance la temperatura de ambiente, llevar al área de control de calidad para su revisión junto a las planillas de elaboración y control de calidad.

Anexo 03

ORDEN DE PRODUCCIÓN.

FECHA ELABORACIÓN	NOMBRE PRODUCTO	CANTIDAD (GR)
	<u>GEL HIDROXIETILCELULOSA</u>	

FASE	COD CV	DESCRIPCIÓN	CANTIDAD (%)
1	x	Agua Purificada	x
1	x	Metilparabeno (Nipagin)	x
2	x	Glicerina Bidestilada (Glicerol)	x
2	x	Hidroetilcelulosa	x

- 1) Limpiar área y materiales antes de la elaboración.
- 2) Pesar en recipiente limpio y seco los componentes de la fase 1.
- 3) En una olla de aluminio, calentar el metilparabeno hasta completa disolución.
- 4) En un recipiente limpio y seco agregar los componentes de la fase 2 en frío y humectar ocupando minipime.
- 5) Agregar la solución con metilparabeno (Fase 1) en tres porciones y agitar con minipime hasta que la preparación no presente grumos.
- 6) Se deberá rotular el recipiente de manera clara y legible indicado: Nombre del producto, Fecha y Rp de la elaboración.
- 7) Una vez que la base alcance la temperatura ambiente (23°C aprox) llevar al área de control de calidad para su revisión junto a las planillas de elaboración y control de calidad.

PROCEDIMIENTO DE ELABORACIÓN DE PREPARADOS DERMATOLÓGICOS QUE CONTENGAN MELAVOID™		Código INT-
Área: Recetario Magistral	Sección: Preparaciones Líquidas y Semisólidas-Dermatología	Fecha Marzo 2014

Condiciones generales:**- Definición:**

MELAVOID™, un ingrediente activo aclarante, actúa sobre los mecanismos iniciales de la pigmentación, disminuyendo la actividad melanogénica y causando un decremento del tono y de las manchas de la piel.

- Descripción:

Fracción activa de las raíces de "Boerhavia diffusa L." en un medio de propanodiol vegetal y agua. Corresponde a un líquido transparente, ligeramente turbio de color pardo claro. Es soluble en soluciones acuosas y presenta una densidad de 1,040-1,070 a 20°C. Concentración de uso recomendada: 1-3 %.

- Almacenamiento.

Almacenar en recipiente herméticamente cerrado a temperatura ambiente, al abrigo de la luz directa y la humedad.

Fórmulas cuali-cuantitativa.

Materia Prima	Porcentaje
MELAVOID™	3,0
Croda base/ Gel Base/ Serum Base	c.s.p 100

Materia Prima	Porcentaje
MELAVOID™	3,0
Ácido Glicólico	10,0
Ácido Kójico	4,0
Chromabright	0,5
Croda base/ Gel Base/ Serum base	c.s.p 100

Procedimiento de elaboración.

- 1.- Pesar en una bolsa de polietileno la cantidad en gramos de MELAVOID™ calculada según fórmula cuali-cuantitativa.
- 2.- Adicionar según corresponda la formulación el resto de principios activos.
- 3.- Mezclar y homogenizar bien los principios activos adicionados en los pasos previamente descritos.
- 4.- En el caso de los polvos, adicionar propilenglicol en cantidad suficiente para humectar y disolver de forma homogénea la totalidad de polvos en la bolsa.
- 5.- Agregar por diferencia la cantidad suficiente de base dermatológica según corresponda.
- 6.- Mezclar la base manualmente con los principios activos de manera de obtener una emulsión homogénea.
- 7.- Una vez finalizado el proceso, medir el pH del preparado el cual deberá encontrarse entre 4-7. De lo contrario proceder a su ajuste mediante la adición de Trietanolamina/ Ácido láctico según corresponda.
- 8.- Estandarizar parámetros de calidad según protocolo de control de calidad propuesto para preparados dermatológicos que contengan MELAVOID™.
- 9.- Trasvasijar el preparado a un envase adecuado a la capacidad y condiciones de los principios que contenga la preparación.
- 10.- Proceder al etiquetado con “USO EXTERNO” “PRODUCTO PROTEJASE DE LA LUZ” “EVITAR EXPOSICIÓN DE LA PIEL A LUZ SOLAR”.

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Cristian Araya V. Interno Química y Farmacia	QF. Victor Parada C. QF. Rodrigo Fuentes QF. Mariela Rodriguez D. QF. Alexis Aceituno A.	Lidia Borquez C. Jefe de Recetario Magistral

PROCEDIMIENTO DE ELABORACIÓN DE PREPARADOS DERMATOLÓGICOS QUE CONTENGAN AFFIPORE™.		Código INT-
Área: Recetario Magistral	Sección: Preparaciones Líquidas y Semisólidas-Dermatología	Fecha Marzo 2014

Condiciones generales:**-Definición:**

AFFIPORE™ es un agente seborregulador, refinador de los poros, a través de un innovador mecanismo, la inhibición de las ectopeptidasas. Reduce la diferenciación de los sebocitos y la síntesis de lípidos y, consecuentemente, la cantidad de sebo secretado.

- Descripción:

Corresponde al extracto en butilenglicol que se obtiene de Barosma Betulina más conocida como "Buchú", una planta medicinal sudafricana. Sus ojas son ricas en flavonoides, siendo la *Diosmina* su molécula activa. Se identifica como un líquido transparente de color pardo oscuro. Es soluble en soluciones acuosas. Su densidad es de 1,005 - 1,025 g/ml a 20°C Su concentración de uso recomendada es entre un 1-3%. pH de 4 a 7.

- Almacenamiento:

Almacenar en recipiente herméticamente cerrado a temperatura ambiente, al abrigo de la luz directa y la humedad.

Fórmula cuali-cuantitativa.

Materia Prima	Porcentaje
AFFIPORE™	3,0
Clindamicina	2,0
Adapaleno	0,3
Propilenglicol	c.s
Croda base/ Gel Base/ Serum Base	c.s.p 100

Materia Prima	Porcentaje
AFFIPORE™	3,0
Croda Base/ Serum Base/Gel base	c.s.p 100

Procedimiento de elaboración

- 1.- Pesar en una bolsa de polietileno la cantidad en gramos de AFFIPORE™ calculada según fórmula cuali-cuantitativa.
- 2.- Adicionar según corresponda la formulación, el resto de principios activos.
- 3.- Mezclar y homogenizar bien los principios activos adicionados en los pasos previamente descritos.
- 4.- En el caso de los polvos, adicionar propilenglicol en cantidad suficiente para humectar y disolver de forma homogénea la totalidad de polvos en la bolsa.
- 5.- En el caso de las formulaciones que contenga principios activos lábiles a la oxidación como el ácido retinoico adicionar metabisulffito al 0,2%.
- 6.- Agregar por diferencia la cantidad suficiente de base dermatológica según corresponda.
- 7.- Mezclar la base manualmente con los principios activos de manera de obtener una emulsión homogénea.
- 8.- Una vez finalizado el proceso, medir el pH del preparado el cual deberá encontrarse en un rango de 4-7. De lo contrario proceder a su ajuste mediante la adición de Trietanolamina/ Ácido láctico según corresponda.
- 9.- Estandarizar parámetros de calidad según protocolo de control de calidad propuesto para preparados dermatológicos que contengan AFFIPORE™.
- 10.- Trasvasijar el preparado a un envase adecuado a la capacidad y condiciones de los principios que contenga la preparación
- 11.- Proceder al etiquetado con “USO EXTERNO” “PRODUCTO PROTEJASE DE LA LUZ”. En el caso de asociar con Ácido Retinoico adicionar etiqueta “NO EXPONER LA PIEL A LA LUZ SOLAR” y “USAR CON PRECAUCIÓN.

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Cristian Araya V. Interno Química y Farmacia	QF. Victor Parada C. QF. Rodrigo Fuentes L. QF. Mariela Rodriguez D. QF. Alexis Aceituno A.	Lidia Borquez C. Jefe de Recetario Magistral

Anexo 05: Plantilla Resumen Control de Calidad Bases Dermatológicas Recetario Magistral.

SERUM BASE	
Control de calidad	Especificaciones
pH	5-7
Color	Crema-gel
Homogeneidad	+++
Viscosidad	++
Apariencia	Crema gel sin partículas en dispersión
CRODA BASE	
Control de calidad	Especificaciones
pH	5
Color	Blanco
Homogeneidad	+++
Viscosidad	++
Apariencia	Crema homogénea de color blanco, de brillo y viscosidad media.
GEL DE HIDROXIETILCELULOSA	
Control de calidad	Especificaciones
pH	5
Color	Levemente amarillo, translucido
Homogeneidad	+++
Viscosidad	++
Apariencia	Gel

Anexo 06: Controles Microbiológicos.



Laboratorio: Cruz Verde

BOLETIN DE ANÁLISIS
MATERIA PRIMA
Análisis N°.14-19800

Producto	Formulación 01	Inicio Análisis	02/07/2014
Código	NI	Término Análisis	09/07/2014
Proveedor	NI	Muestreo Por	Cruz verde
RUT Proveedor	NI	Tiempo de Análisis	7 Días
Orden de Compra	NI	Contenedores	1 Frasco x 50 grs.(296 -14)
Fecha de Recepción	02/07/2014	N° de bultos muestreados	NI
Cantidad recibida	1 Frasco x 50 grs.	Muestreo según P.O.S.	---
N° de bultos	NI	Lote	1
Fecha Manufactura	NI	Fecha Vencimiento	NI

ANÁLISIS	METODO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Recuento Mesófilos aeróbicos	Mic - 01	Sin especificación	< 10 ufc/gr.
Recuento Hongos y levaduras	Mic - 02	Sin especificación	< 10 ufc/gr.
Investigación S. aureus	Mic - 03	Sin especificación	Ausencia / gr.
Investigación P. Aeruginosa	Mic - 04	Sin especificación	Ausencia / gr.
Investigación Salmonella Sp.	Mic - 05	Sin especificación	Ausencia / gr.
Investigación E. Coli	Mic - 06	Sin especificación	Ausencia / gr.



Laboratorio: Cruz Verde

BOLETIN DE ANÁLISIS
MATERIA PRIMA
Análisis N°.14-19801

Producto	Formulación 02	Inicio Análisis	02/07/2014
Código	NI	Término Análisis	09/07/2014
Proveedor	NI	Muestreo Por	Cruz verde
RUT Proveedor	NI	Tiempo de Análisis	7 Días
Orden de Compra	NI	Contenedores	1 Frasco x 40 grs.(396 -14)
Fecha de Recepción	02/07/2014	N° de bultos muestreados	NI
Cantidad recibida	1 Frasco x 50 grs.	Muestreo según P.O.S.	---
N° de bultos	NI	Lote	1
Fecha Manufactura	NI	Fecha Vencimiento	NI

ANÁLISIS	METODO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Recuento Mesófilos aeróbicos	Mic - 01	Sin especificación	< 10 ufc/gr.
Recuento Hongos y levaduras	Mic - 02	Sin especificación	< 10 ufc/gr.
Investigación S. aureus	Mic - 03	Sin especificación	Ausencia / gr.
Investigación P. Aeruginosa	Mic - 04	Sin especificación	Ausencia / gr.
Investigación Salmonella Sp.	Mic - 05	Sin especificación	Ausencia / gr.
Investigación E. Coli	Mic - 06	Sin especificación	Ausencia / gr.

Calificación: "Sin Calificación"

Observaciones: 1) Este ensayo fue realizado en presencia de controles de ambiente, Gabinete de Biosseguridad y medios de cultivo

Microbiólogo: Libro: MIC-29 Página(s): 296

BOLETIN DE ANÁLISIS
MATERIA PRIMA

Análisis N°: 14-19802

Producto	Formulación 07	Inicio Análisis	02/07/2014
Código	NI	Término Análisis	02/07/2014
Proveedor	NI	Muestreo Por	Cruz Verde
RUT Proveedor	NI	Tiempo de Análisis	7 Días
Orden de Compra	NI	Controles	Frasco x 10 grs (506-14)
Fecha de Recepción	02/07/2014	N° de bultos muestreados	NI
Cantidad recibida	1 Frasco x 50 grs.	Muestreado según P.O.S.	---
N° de bultos	NI	Lote	1
Fecha Manufactura	NI	Fecha Venimiento	NI

ANÁLISIS	METODO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Recuento Mesófilos aeróbicos	Mic - 01	Sin especificación	< 10 ufc/gr.
Recuento Hongos y levaduras	Mic - 02	Sin especificación	< 10 ufc/gr.
Investigación S. aureus	Mic - 03	Sin especificación	Ausencia / gr.
Investigación P. aeruginosa	Mic - 04	Sin especificación	Ausencia / gr.
Investigación Salmonella Sp.	Mic - 05	Sin especificación	Ausencia / gr.
Investigación E. Coli	Mic - 06	Sin especificación	Ausencia / gr.

Calificación: "Sin Calificación"

Observaciones: 1) Este ensayo fue realizado en presencia de controles de ambiente, Gabinete de Bioseguridad y medios de cultivo

Microbiólogo: Libro: MIC-29, Página(s): 297

BOLETIN DE ANÁLISIS
MATERIA PRIMA

Análisis N°: 14-19803

Producto	Formulación 07	Inicio Análisis	02/07/2014
Código	NI	Término Análisis	09/07/2014
Proveedor	NI	Muestreo Por	Cruz Verde
RUT Proveedor	NI	Tiempo de Análisis	7 Días
Orden de Compra	NI	Controles	1 Frasco x 10 grs (506-14)
Fecha de Recepción	02/07/2014	N° de bultos muestreados	NI
Cantidad recibida	1 Frasco x 50 grs.	Muestreado según P.O.S.	---
N° de bultos	NI	Lote	1
Fecha Manufactura	NI	Fecha Venimiento	NI

ANÁLISIS	METODO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Recuento Mesófilos aeróbicos	Mic - 01	Sin especificación	< 10 ufc/gr.
Recuento Hongos y levaduras	Mic - 02	Sin especificación	< 10 ufc/gr.
Investigación S. aureus	Mic - 03	Sin especificación	Ausencia / gr.
Investigación P. Aeruginosa	Mic - 04	Sin especificación	Ausencia / gr.
Investigación Salmonella Sp.	Mic - 05	Sin especificación	Ausencia / gr.
Investigación E. Coli	Mic - 06	Sin especificación	Ausencia / gr.

Calificación: "Sin Calificación"

Observaciones: 1) Este ensayo fue realizado en presencia de controles de ambiente, Gabinete de Bioseguridad y medios de cultivo

Microbiólogo: Libro: MIC-29, Página(s): 297



Laboratorio: Cruz Verde

BOLETIN DE ANÁLISIS

MATERIA PRIMA

Análisis N°: 14-19804

Producto	Formulación 08	Inicio Análisis	02/07/2014
Código	NI	Término Análisis	09/07/2014
Proveedor	NI	Muestreo Por	Cruz verde
RUT Proveedor	NI	Tiempo de Análisis	7 Días
Orden de Compra	NI	Contramuestras	1 Frasco x 40 grs.(596 -14)
Fecha de Recepción	02/07/2014	N° de bultos muestreados	NI
Cantidad recibida	1 Frasco x 50 grs.	Muestreo según P.O.S.	----
N° de bultos	NI	Lote	1
Fecha Manufactura	NI	Fecha Vencimiento	NI

ANALISIS	METODO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Recuento Mesófilos aeróbicos	Mic - 01	Sin especificación	< 10 ufc/gr.
Recuento Hongos y levaduras	Mic - 02	Sin especificación	< 10 ufc/gr.
Investigación S. aureus	Mic - 03	Sin especificación	Ausencia / gr.
Investigación P. Aeruginosa	Mic - 04	Sin especificación	Ausencia / gr.
Investigación Salmonella Sp	Mic - 05	Sin especificación	Ausencia / gr.
Investigación E. Coli	Mic - 06	Sin especificación	Ausencia / gr.



Laboratorio: Cruz Verde

BOLETIN DE ANÁLISIS

MATERIA PRIMA

Análisis N°: 14-19805

Producto	Formulación 00	Inicio Análisis	02/07/2014
Código	NI	Término Análisis	09/07/2014
Proveedor	NI	Muestreo Por	Cruz verde
RUT Proveedor	NI	Tiempo de Análisis	7 Días
Orden de Compra	NI	Contramuestras	1 Frasco x 40 grs.(596 -14)
Fecha de Recepción	02/07/2014	N° de bultos muestreados	NI
Cantidad recibida	1 Frasco x 50 grs.	Muestreo según P.O.S.	----
N° de bultos	NI	Lote	1
Fecha Manufactura	12-01-2014	Fecha Vencimiento	NI


ANALISIS	METODO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Recuento Mesófilos aeróbicos	Mic - 01	Sin especificación	< 10 ufc/gr.
Recuento Hongos y levaduras	Mic - 02	Sin especificación	< 10 ufc/gr.
Investigación S. aureus	Mic - 03	Sin especificación	Ausencia / gr.
Investigación P. Aeruginosa	Mic - 04	Sin especificación	Ausencia / gr.
Investigación Salmonella Sp.	Mic - 05	Sin especificación	Ausencia / gr.
Investigación E. Coli	Mic - 06	Sin especificación	Ausencia / gr.

Calificación: "Sin Calificación"

Observaciones: 1) Este ensayo fue realizado en presencia de controles de ambiente, Gabinete de Bioseguridad y medios de cultivo

Microbiológico: Libro MIC-29 Página(s): 298


Firma: Edgar Jofré
Analista Microbiólogo


Firma: Q.F. Juan Pablo Isa P
Gerente Control de Calidad
Y D.T. Servicio Externo

