



FACULTAD DE FARMACIA
ESCUELA DE QUÍMICA Y FARMACIA

INCORPORACIÓN DE VEHÍCULOS DERMATOLÓGICOS SEMISÓLIDOS
EN UN RECETARIO MAGISTRAL
Internado para optar al Título de Químico Farmacéutico

CARLA NATALY ANCAPI SÁEZ

Directora: Patricia Carreño González
Co-Director: Víctor Parada Contreras

2017

Resumen

La administración tópica de fármacos en vehículos semisólidos facilita su aplicación y permite una mayor adherencia en el sitio de aplicación. Es importante conocer su composición y características fisicoquímicas, ya que pueden influir sobre la liberación y el efecto de los principios activos.

Skin Lipid Matrix (SLM) 2026® es una formulación comercial compuesta por fosfatidilcolina hidrogenada que facilita el transporte de principios activos hidrofílicos y lipofílicos, permitiendo que estos se liberen en el sitio de aplicación. Este nuevo tipo de formulación compuesto por una estructura laminar no contiene ningún emulgente clásico y tiene lípidos idénticos a los de la piel.

Polybase Adimax® es una emulsión que contiene fosfolípidos, emolientes a base de aceite de oliva y una baja cantidad de aceite mineral, lo que le confiere una buena penetración sin dejar residuo aceitoso en la piel.

El objetivo de este trabajo, realizado en un Recetario Magistral, en conjunto con la Escuela de Química y Farmacia de la Universidad de Valparaíso, fue determinar la cantidad de fase acuosa a adicionar en ambos vehículos comerciales para obtener una formulación tópica con buena consistencia. Cada formulación elaborada se sometió a diferentes pruebas de control de calidad: evaluación organoléptica, determinación de residuo seco, viscosidad aparente, pH, tipo de emulsión y análisis microbiológico. Sólo una formulación aprobó todas las pruebas, las otras presentaron separación de fases y debieron ser descartadas. Por lo tanto, se concluyó que la formulación en base a Polybase Adimax® podría ser incorporada al arsenal de recetario magistral, ampliando sus opciones terapéuticas.

Summary

Topical administration of drugs in semisolid vehicles facilitates their application and allows for greater adhesion at the application site. It is important to know its composition and physicochemical characteristics, because they can influence the release and the effect of the active principles.

Skin Lipid Matrix (SLM) 2026® is a commercial formulation composed of hydrogenated phosphatidylcholine that facilitates the transport of hydrophilic and lipophilic active principles, allowing them to be released at the application site. This new kind of formulation is based on lamellar structure contains no classical emulsifier and has lipids identical to those of the skin.

Polybasic Adimax® is an emulsion that possesses phospholipids, emollients based on olive oil and a low amount of mineral oil, which gives it a good penetration without leaving oily residue on the skin.

The aim of this work, realized in a Compounding Pharmacy, together with the School of Pharmacy, Universidad de Valparaiso, was to determine the amount of aqueous phase to be added in both commercial vehicles to obtain a topical formulation with good consistency. Each elaborated formulation was subjected to different quality control tests: organoleptic evaluation, dry residue, apparent viscosity, pH, emulsion type determination and microbiological assay. Only one formulation approved all the tests, the others presented phase separation being discarded. Hence, it was concluded that the formulation based on Polybase Adimax® could be incorporated into the arsenal of this compounding pharmacy, expanding its therapeutic options.

Índice

1. Introducción.....	1
1.1 Recetario Magistral.....	1
1.2 Tratamientos tópicos	5
1.3 Emulsión.....	9
1.4 Estabilidad.....	15
2. Objetivos	19
2.1 Objetivo General	19
2.2 Objetivos específicos	19
3. Materiales y Métodos	20
4. Metodología	21
4.1 Elaboración de bases dermatológicas.....	21
4.2 Estudio de estabilidad	22
4.3 Control de calidad	23
4.3.1 Evaluación organoléptica	23
4.3.2 Determinación de residuo seco	23
4.3.3 Determinación de peso específico	24
4.3.4 Medición de pH	25
4.3.5 Determinación de Viscosidad Aparente.....	26
4.3.6 Test de lavado.....	26
4.3.7 Test de extensibilidad.....	27
4.3.8 Control microbiológico	27
5. Resultados y Discusión	28
5.1 Características organolépticas	28
5.2 Residuo seco.....	32
5.3 Peso específico	33
5.4 Potencial de hidrógeno (pH).....	34
5.5 Viscosidad aparente.....	36
5.6 Extensibilidad	37
5.7 Tipo de emulsión	38
5.8 Análisis microbiológico	38
6. Conclusiones.....	40
7. Bibliografía	41

8. Anexos45

8.1 Anexo 0145

8.2 Anexo 0252

8.3 Anexo 0353

1. Introducción

En la actualidad la industria farmacéutica provee los medicamentos con una variedad de dosis que, en algunos casos, no se adaptan a un determinado paciente debido a que pueden ser insuficientes o elevadas, produciendo ineffectividad en el tratamiento terapéutico y/o la aparición de efectos adversos. Por esta razón es necesario hacer uso de la formulación magistral, permitiendo flexibilidad de dosis y facilidad de administración, siempre dentro de límites de estabilidad documentados tanto desde el punto de vista fisicoquímico como microbiológico. De esta manera, estos preparados satisfacen las necesidades de pacientes con características especiales, tales como bebés prematuros, pacientes de edad avanzada o con alergia a algún componente de una formulación comercial, entre otros.

1.1 Recetario Magistral

De acuerdo al D.S. 79/2010, “Reglamento Aplicable a la Elaboración de Preparados Farmacéuticos en Recetarios de Farmacia”, los preparados farmacéuticos y cosméticos se pueden elaborar solamente en farmacias que dispongan de recetario autorizado, que es un sector diferenciado del local destinado a la elaboración de medicamentos. A su vez, se define “*Preparado magistral, es aquel 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, elaborados, en ambos casos, con un período de validez asignado y bajo la responsabilidad de un químico farmacéutico*”.

Los preparados magistrales no pueden contener principios activos en las mismas dosis y formas farmacéuticas de las especialidades farmacéuticas registradas, pero en caso de que el paciente presente intolerancia a algún excipiente de la formulación, se permitirá la elaboración de preparados magistrales, en igual dosis y forma, de principios activos contenidos en productos farmacéuticos registrados. Aquellos preparados en los que varíe la dosis o la forma farmacéutica, en relación a una especialidad registrada, podrán ser prescritos si en su formulación contienen los principios activos dentro del rango $\pm 10\%$ de la dosis de un producto registrado.

Para que un recetario pueda funcionar, debe contar con la autorización sanitaria conferida por la Secretaría Regional Ministerial de Salud (SEREMI) ubicada en su territorio. Esta autorización debe indicar la farmacia en la que se encuentra incorporado y las formas farmacéuticas y tipo de preparados que puede elaborar. Igualmente corresponderá a la SEREMI fiscalizar las actividades

que en él se realicen, tales como la elaboración, rotulado y almacenamiento de los preparados, su traslado a otras farmacias, su expendio y dispensación. Esta entidad puede ser asesorada técnicamente por el Instituto de Salud Pública de Chile.

En Chile, los profesionales autorizados para prescribir preparados magistrales deben tener el título de médico cirujano, cirujano dentista, matrona y médico veterinario, dentro de sus respectivos ámbitos competitivos. Estos profesionales deben determinar la posibilidad de utilizar una fórmula en la que se disponga una asociación de principios activos a dosis fija, debiendo ajustarse a lo siguiente:

- a) Cada componente activo debe contribuir al efecto terapéutico global del preparado.
- b) La dosis de cada componente, la frecuencia de administración y duración del tratamiento, deben conferir seguridad y eficacia a la combinación, sin que exista peligro por efecto sinérgico de los principios activos.
- c) Los efectos secundarios, colaterales o tóxicos deben ser de igual o menor intensidad que los que puedan presentar normalmente cada uno de los componentes activos aislados.

En el recetario de una farmacia sus instalaciones, equipos, instrumentos e implementos se deben adecuar al tipo y forma del preparado que se haya autorizado para elaborar y debe disponer de una zona de almacenamiento donde se puedan identificar separadamente las materias primas, material de envase y preparados farmacéuticos elaborados. Por otra parte, es necesario mantener en una estantería exclusiva y bajo llave, las sustancias estupefacientes y psicotrópicas que se utilicen en preparados farmacéuticos que los contengan, implementando las medidas necesarias para evitar su sustracción o extravío (D.S. 79, 2010).

La elaboración de un preparado magistral no está exenta de riesgos ya que cualquier error en su preparación puede tener serias consecuencias, debido a que las soluciones se pueden contaminar fácilmente y además existe la posibilidad de errores durante la manufacturación del preparado o en su dosificación. Para garantizar la calidad de las preparaciones magistrales, se utiliza el D.S. 79/2010 y Procedimientos Operativos Estándar (POEs) Internos del Recetario Magistral.

D.S.79/2010

Reglamento aplicable a la elaboración de preparados magistrales en recetario de farmacia que se aplica al registro, elaboración, almacenamiento, tenencia, traslado, expendio y dispensación de los preparados farmacéuticos y de los preparados cosméticos de carácter magistral, que sean prescritos por un profesional habilitado.

Procedimientos Operativos Estándar (POEs)

Los Procedimientos Operativos Estándar, en inglés “Standard Operating Procedures” (SOPs), son instrucciones escritas y detalladas que permiten lograr uniformidad en el desempeño de una función específica, garantizando la reproducibilidad y consistencia de las características de los productos o procesos realizados en una empresa.

La aplicación de POEs contribuye a garantizar el mantenimiento de los niveles de calidad y servicio, y tiene como propósito suministrar un registro que demuestre el control del proceso, minimizar o eliminar errores y asegurar que la tarea sea realizada en forma segura (Nichols, 2000).

De acuerdo al D.S. 79/2010 es obligación del director técnico de la farmacia con recetario disponer de los POEs necesarios para la correcta elaboración de los preparados, según disposiciones específicas para ello y en conformidad a las Normas de Elaboración de Preparados Farmacéuticos en Recetarios de Farmacia. Además, en este decreto, se señala que cada auxiliar que se desempeñe en el recetario debe cumplir con las normas de POEs contenidas en el registro respectivo para los procesos de recetario. El Recetario Magistral tiene POEs para cada una de sus áreas donde se describe y explica cómo realizar cada labor de manera de obtener el mejor resultado posible. Esto ayuda a que cada persona, dentro de la organización, sepa con exactitud que le corresponderá hacer cuando se efectúe la aplicación del contenido de un POE. En cada área de elaboración existen diversas actividades y operaciones, por esta razón existe un POE para cada una de ellas, que incluye vestimenta del personal, limpieza y desinfección, desechos, elaboración, emergencias, dirección técnica, entre otras.

Elaboración

En el Recetario Magistral donde se realizó este internado, se elaboran formas farmacéuticas sólidas magistrales tales como papelillos u otros envases de polvos, y cápsulas duras. Además se elaboran formas farmacéuticas líquidas y semisólidas también magistrales como jarabes, soluciones, suspensiones, supositorios, cremas, geles y pastas.

Físicamente, se encuentra dividido en 3 áreas de elaboración:

- Área de pesaje de polvos y encapsulado.
- Área de elaboración de productos oficinales.
- Área de dermatología y elaboración de bases dermatológicas.

Esta última constituye el área donde se elaboran principalmente preparados tópicos de uso cosmético y terapéutico, pero también otras formas farmacéuticas líquidas y semisólidas de uso oral.

Área de bases

Área del recetario encargada de elaborar vehículos para su uso en el área de dermatología y donde se incorporan los principios activos correspondientes.

De acuerdo al artículo 24 del D.S. 79/2010, *“estará permitida la existencia de un inventario o cantidad mínima de bases galénicas para ser utilizadas para la elaboración de preparados magistrales, mientras mantengan su estabilidad física, química y microbiológica, las que podrán mantenerse por un plazo no superior a 20 días corridos, contados desde su elaboración, cumpliendo con las condiciones de almacenamiento necesarias según la naturaleza del material, conforme a lo indicado en la FFOO, cuando corresponda”*.

Orden de producción

La elaboración de las bases dermatológicas en este recetario magistral se realiza según necesidad y para ello se utiliza una orden de producción específica que contiene el nombre del producto, la cantidad total a elaborar, la descripción de sus componentes con sus respectivos porcentajes y describe el procedimiento de elaboración.

Registro de Control de Calidad de bases dermatológicas

Junto a la orden de producción viene adjunta una segunda ficha, que es el Registro de Control de Calidad de bases dermatológicas. Esta debe ser completada con el número de análisis de cada materia prima y su número de lote. En esta ficha se detalla los parámetros específicos que debe tener la base dermatológica una vez elaborada, que deben revisados por Control de Calidad, tales como: pH, color, viscosidad, apariencia, etiquetado y presentación final. Además en ella se calcula el porcentaje de rendimiento de la base, el cual debe ser de $100\pm 5\%$ para que la base dermatológica sea aceptada.

Una vez que Control de Calidad termina de llenar el registro, asigna un vencimiento de 20 días a cada base, cumpliendo con el D.S. 79/2010 que dice que *“La cantidad preparada deberá quedar registrada en el Registro Oficial de Elaboración y en envases debidamente rotulados”*.

Área de dermatología

Área del recetario encargada de manufactura de formas farmacéuticas líquidas y semisólidas destinadas para uso dermatológico, mediante la incorporación de principios activos a vehículos entregados por área de bases. La elaboración de los preparados dermatológicos se realiza según la recepción diaria de recetas dermatológicas.

Debido a la alta demanda de los preparados de aplicación tópica para el tratamiento de diferentes patologías dermatológicas, es importante conocer en detalle sus características y los diferentes elementos implicados en su aplicación.

1.2 Tratamientos tópicos

El tratamiento tópico es aquel que se aplica directamente sobre la piel y para que un preparado de este tipo ejerza sus efectos debe suceder la siguiente farmacocinética:

- Liberación: Lo primero que debe ocurrir es que el principio activo se libere del vehículo, que es donde se encuentra incorporado el principio activo para su aplicación local.
- Absorción: Es el paso del fármaco, principalmente mediante difusión pasiva, a través de los corneocitos de la capa córnea desde los preparados dermatológicos, una vez que el principio activo se encuentra disuelto en la superficie de la piel. Los medicamentos se pueden absorber a diferentes velocidades debido a la influencia de varios factores como el coeficiente de partición lípido/agua del fármaco, que mide la lipofilia de la molécula y permite predecir con qué facilidad atravesará las membranas biológicas, éste influirá sobre la solubilidad del fármaco en el vehículo, representando una medida de la capacidad del principio activo para salir de él y atravesar el estrato córneo. Teniendo presente que el estrato córneo está compuesto por células escamosas colapsadas (queratinocitos o corneocitos), que son fundamentalmente redes de queratina y lipoproteína dentro de una matriz de capas múltiples de lípidos, a través de los cuales los fármacos lipofílicos tendrán facilidad para atravesarlo (Block, 2003; Boada, 2008; Lane, 2013).

También hay que considerar la velocidad de difusión, que es la cantidad de sustancia que difunde por unidad de tiempo y que tiene una relación lineal con la concentración, ya que a mayor concentración de fármaco en el vehículo mayor es la velocidad de difusión. La constante de difusión K es una constante de proporcionalidad que engloba características de la membrana y de la molécula, como su tamaño y liposolubilidad. El grado de ionización de la molécula a cada lado de la membrana también condiciona su paso, debido a que la fracción ionizada es hidrosoluble y, si el ion es de gran tamaño, difundirá muy poco, mientras que la fracción no ionizada, por el contrario liposoluble, es la única que difunde bien a través de la membrana celular. El grado de ionización de una molécula depende de tres factores: su naturaleza ácida o básica, su pK (que se define como el logaritmo negativo de su constante de disociación) y el pH del medio. Por otra parte, en la velocidad de difusión de una molécula, hay que considerar el estado de la materia del medio. En la piel, la difusión alcanza su menor valor dentro de la matriz del estrato córneo compacto, ya que hay menos espacios vacíos disponibles para el movimiento

de las moléculas oponiendo mayor resistencia. A temperatura constante, el coeficiente de difusión de un fármaco en un vehículo tópico o en la piel depende de las propiedades del fármaco, del medio de difusión y de la interacción entre ellos (Barry, 2004; Aleixandre y Puerro, 2005).

- **Metabolismo:** Aunque la actividad metabólica se localiza principalmente en la epidermis, si se expresa en términos de contenido proteico, la actividad de la dermis es mayor en términos de la piel completa, entre otras razones porque su masa es mayor. Así, aunque las esterasas epidérmicas hidrolizan metilprednisolona aceponato veinte veces más deprisa que en la dermis, ambas capas contribuyen por igual al metabolismo total. Además, la existencia de folículos pilosos parecería favorecer también el metabolismo. En cualquier caso, la actividad metabólica de la piel es escasa en comparación con la hepática (entre 2 y 6% de ésta), lo que no impide que cuando un fármaco se aplique por vía tópica se deba considerar porque se piensa que para productos lipófilos, como los esteroides, su difusión depende de su transformación en formas más hidrosolubles capaces de difundir hacia las capas más profundas. Los sistemas enzimáticos cutáneos más relevantes son de tipo esterásico, pero también se ha descrito actividad hidroxilante. Las esterasas son enzimas que hidrolizan enlaces de tipo éster, es decir, rompen este enlace y adicionan una molécula de agua, produciendo un compuesto ácido y un alcohol, compuestos que son más solubles en agua. Los principios activos que contienen grupos carboxílicos y alcohólicos se esterifican algunas veces para incrementar su liposolubilidad y absorción, por esta razón la esterificación de la metilprednisolona aumenta su potencia y efecto farmacológico a nivel cutáneo, y luego al ser metabolizada por las esterasas epidérmicas a metabolitos inactivos, disminuyen sus efectos a nivel sistémico (Serrano, 2005; Lorenzo y col, 2008).

Las propiedades farmacocinéticas de los principios activos incorporados a las preparaciones dermatológicas, sumada a otros factores que se mencionarán a continuación determinarán la biodisponibilidad cutánea, definida como la fracción de fármaco, en relación con la dosis administrada, que alcanza una determinada estructura del tejido cutáneo o subcutáneo (Boada, 2008).

Factores involucrados

En la administración tópica de medicamentos intervienen tres elementos fundamentales: la piel, el principio activo y el vehículo.

- A. La piel es un órgano complejo que protege al huésped de su ambiente, al mismo tiempo, permite la interacción del organismo con el ambiente circundante y además es el órgano más extenso y pesado del cuerpo humano, pues lo cubre en su totalidad. En el adulto tiene una superficie que oscila entre 1,5 y 2,0 m², y representa aproximadamente el 16% del peso corporal total (Fainboim y Geffner, 2008). Este órgano posee una estructura dinámica y compleja que tiene una variedad de funciones mediadas por una o varias de sus tres capas principales: epidermis, dermis e hipodermis.

La epidermis es un epitelio estratificado y queratinizado, con anejos cutáneos, que son formaciones anexas a la piel entre las que destacan: pelos, uñas y glándulas (sebáceas y sudoríparas). Los queratinocitos de la epidermis están organizados en cuatro capas, la más profunda o capa basal, la capa espinosa, la capa granulosa y el estrato córneo. Intercalados se encuentran los melanocitos, células de Langerhans, células de Merkel y algunos linfocitos. El estrato córneo proporciona a la piel la protección mecánica y constituye una barrera para la pérdida de agua y la penetración de sustancias solubles desde el ambiente. Por otra parte, la epidermis tiene una función inmunitaria innata, adhesión y además protección contra la radiación ultravioleta.

La dermis es un sistema integrado de elementos fibrosos, filamentos difusos y celulares del tejido conjuntivo, en el que se localizan las redes vasculares y nerviosas, los apéndices derivados de la epidermis, y contiene muchos tipos de células residentes, entre ellos fibroblastos, macrófagos, células mastoideas y circulantes del sistema inmunitario. Conjuntamente, la dermis es el constituyente mayor de la piel y le confiere su flexibilidad, elasticidad y fuerza tensora, ésta protege al cuerpo de la injuria mecánica, fija el agua, contribuye a la regulación térmica e incluye receptores de los estímulos sensoriales.

La hipodermis es un tejido subcutáneo constituido principalmente por adipocitos, aísla al cuerpo, sirve como suplemento de reserva energético y protección de la piel y permite su movilidad sobre las estructuras subyacentes (Fitzpatrick, 2009).

Al administrar un medicamento de aplicación y acción tópica es importante considerar el lugar de aplicación, ya que el estrato córneo tiene diferente grosor de acuerdo a la región anatómica en que se encuentre, por ejemplo en la espalda y los brazos tiene un espesor de

20 μm , mientras que en las palmas y plantas de los pies de hasta 150 μm debido al uso más intensivo de estas áreas (Popov y col, 2010).

De igual forma influye el pH tanto de la piel como de las formulaciones de aplicación tópica. En la superficie de la piel existe un complejo fisicoquímico de carácter funcional, que se ha denominado "manto ácido", formado por el manto aéreo que corresponde a la capa gaseosa constituida por CO_2 proveniente del metabolismo celular y vapor de agua y por la emulsión epicutánea que impregna las células superficiales, y en ella se diluyen la mayoría de los metabolitos de la piel. El pH cutáneo varía entre 4,5 y 5,9 en la superficie y depende en gran parte del contenido de ácido láctico y ácido urocánico provenientes del sudor, aminoácidos dicarboxílicos (glutámico, aspártico) y ácidos grasos libres de bajo peso molecular (propiónico, butírico y pentanoico). Sin embargo, el estrato córneo es muy resistente a las alteraciones del pH y tolera límites entre 3 y 9. El pH ácido tiene una función primordial en el equilibrio funcional de la capa córnea, ya que activa las enzimas para sintetizar los lípidos epidérmicos necesarios para la cohesión del estrato córneo. Se sabe que el uso de cosméticos que tengan un pH neutro o alcalino puede alterar la capa protectora ácida; una crema o loción alcalina permanece en la piel durante horas, incluso puede tener un efecto duradero sobre la función de barrera y posiblemente origine irritaciones en la piel, resequedad, prurito y dermatitis de carácter inespecífico. Por el contrario, un pH ácido fomenta la regeneración de la barrera después del daño por estrés mecánico o químico, además un pH 3,8 es bacteriostático porque en general, las bacterias se desarrollan mejor a pH neutro, favoreciendo el crecimiento de *Propionibacterium*, entre otras (Barry, 2004; de Soca y de Atencio, 2010).

Por otra parte, las lesiones y las enfermedades cutáneas hiperproliferativas, conjuntamente con un alto grado de hidratación de la piel aumentan la absorción de principios activos, acrecentando la biodisponibilidad de los medicamentos tópicos. Además, se debe considerar la edad del paciente porque la piel de los niños y, sobre todo, la de los recién nacidos es más permeable que la del adulto, debido al menor espesor de la capa córnea (entre 9 y 10 μm), mientras que en el adulto presenta entre 9 y 15 μm (Loomis y Koss, 2004).

- B. Principio activo: constituye la sustancia o mezcla de sustancias dotadas de efecto farmacológico específico, o bien, que sin poseer actividad farmacológica, la adquieren al ser administrada al organismo (D.S. 79, 2010). Su elección depende de la patología a tratar, características farmacocinéticas, concentración, frecuencia, forma de aplicación y tiempo de exposición.

La respuesta terapéutica depende de la cantidad de fármaco en contacto directo con la piel, haciendo innecesario aplicar capas gruesas. Por otra parte, se debe considerar la forma de aplicación del preparado por ejemplo el vendaje oclusivo, la fricción y la hidratación mediante inmersión en agua aceleran la penetración (Boada, 2008). Lo anterior puede potenciar los efectos terapéuticos, pero también los efectos adversos y se recomienda realizar la aplicación después del baño, ya que esto aumenta la hidratación del estrato córneo y su permeabilidad (García y col, 2004).

- C. Vehículo: es aquel componente de una formulación donde se incorpora el principio activo para su posterior aplicación sobre la piel, suele ser farmacológicamente inactivo pero puede tener propiedades fisicoquímicas que modifican la absorción del fármaco. El vehículo ideal debe ser fácil de aplicar y retirar, no debe ser tóxico, irritante o alergénico, además químicamente estable, homogéneo, y cosméticamente aceptable. La elección del vehículo depende del tipo de fármaco que se desea transportar, del grado de absorción necesaria, del tipo de patología a tratar y de la localización anatómica (García y col, 2004). Existen diferentes formas farmacéuticas que pueden ser utilizadas como vehículo dermatológico, dentro de estas, unas de las más utilizadas son las emulsiones.

1.3 Emulsión

Una emulsión es una dispersión termodinámicamente inestable de dos líquidos inmiscibles en la que uno de ellos forma gotas de pequeño tamaño (0,1 a 10 μm) que se denomina fase dispersa o interna y el otro, fase continua o externa. En la práctica debe contener un tercer componente, denominado emulgente que corresponde a una sustancia anfifílica que facilita la formación de la emulsión disminuyendo la tensión interfacial entre la fase apolar (oleosa) y la polar (acuosa).

Dependiendo de la naturaleza de las fases, dispersa y continua, las emulsiones se clasifican como aceite en agua (o/w), agua en aceite (w/o) o bien múltiples agua/aceite/agua (w/o/w) y aceite/agua/aceite (o/w/o). En una emulsión o/w la fase dispersa consiste en pequeñas gotas de un líquido de naturaleza oleosa, por tanto hidrófoba, y la fase continua es dominada por un medio normalmente acuoso, por lo tanto son miscibles en agua, lavables, no oclusivas, ni grasosas. Por su parte, una emulsión w/o, es insoluble en agua, no lavable, oclusiva y grasosa (Muñoz y col, 2007; Carreño, 2015).

Las emulsiones son usadas en forma de cremas y lociones tópicas, tienen consistencia semisólida o líquida respectivamente y por lo general están diseñadas para uso externo. Las de tipo o/w pueden contener medicamentos disueltos o suspendidos en sistemas removibles con agua (cremas

evanescentes) o bases emolientes y además son opacas. El término crema se aplica a sistemas semisólidos suaves con aspecto cosméticamente aceptable y se utilizan en lesiones húmedas porque los fluidos se pueden mezclar con la fase externa acuosa de la crema. Las lociones son emulsiones fluidas o bien suspensiones de uso externo, se aplican entre los dedos, axilas o pliegues y tienen efecto lubricante (Carreño, 2015).

La reología es el estudio de las propiedades de flujo y deformación de la materia, y se ha utilizado para caracterizar y clasificar líquidos y semisólidos. Cuando se ejerce una tensión externa sobre un fluido, este fluirá hasta cierto grado determinado por las fuerzas de fricción interna derivadas de las interacciones moleculares internas y por la magnitud de la tensión externa aplicada. La medida de resistencia al flujo se define como la viscosidad del fluido. En el Sistema Internacional de Unidades (SI), la unidad para viscosidad es el pascal por segundo (Pas) que equivale a $1 \text{ kgm}^{-1}\text{s}^{-1}$. Existen fluidos de tipo newtoniano que son aquellos en que la viscosidad permanece constante independiente de la gradiente de velocidad aplicada, éstos cumplen la ley de Newton y poseen viscosidad absoluta, donde la tensión de deslizamiento es directamente proporcional a la velocidad de deslizamiento.

Por otra parte, existen los fluidos no newtonianos en donde la viscosidad depende del esfuerzo de corte aplicado y por lo tanto, no es un parámetro constante, en este tipo de fluidos se habla de viscosidad aparente (Carreño, 2015; USP 38, 2015). Existen varios tipos de comportamientos no newtonianos que se fundamentan en el tipo de desviación que presenta con respecto a la ley de Newton:

- Plástico Bingham: este tipo de flujo se observa en aquellos materiales que se comportan como un sólido (elástico), es decir, no fluyen a fuerzas de cizallas menores de cierto valor, denominado umbral de fluencia. En el momento en que se aplica una fuerza de cizalla superior a dicho umbral, el material fluye y su comportamiento es similar al de un fluido newtoniano.
- Pseudoplástico: este tipo de fluidos se caracterizan por presentar una disminución en su viscosidad con el aumento de la velocidad de deformación.
- Dilatante: este fenómeno es escaso y es inverso al flujo pseudoplástico. Las sustancias que presentan este comportamiento aumentan su viscosidad cuando se agitan retornando a un estado de mayor fluidez cuando se dejan en reposo.
- Tiempo Dependiente: este tipo de fluidos puede tener un flujo que no depende del tiempo de agitación (tiempo independiente), es decir, aquellos casos en que aunque la viscosidad varíe con la velocidad de cizalla, no se observa variación de la misma con una mayor o menor duración del tiempo durante el cual se aplica dicha fuerza. Sin

embargo, existe otro grupo de materiales cuyo comportamiento depende del tiempo durante el cual se someta a agitación (tiempo-dependiente), estos son materiales cuya viscosidad depende no sólo de la velocidad de cizalla, sino también del tiempo que el material haya sido sometido a la misma.

Para describir estos tipos de comportamiento no newtoniano se utilizan reogramas que corresponden a representaciones gráficas que describen el tipo de flujo de una sustancia bajo determinadas condiciones, fuerza y velocidad de cizalla (García y Pérez, 2010).

En un recetario magistral es fundamental estudiar la incorporación de nuevos vehículos dermatológicos semisólidos a su arsenal para poder ampliar la oferta de tratamientos a médicos y a pacientes. Por esta razón es importante evaluar las características organolépticas y fisicoquímicas de diversas formulaciones con el fin de ampliar las opciones terapéuticas disponibles.

Base SLM 2026®

SLM 2026® es una formulación basada en SLM Skin Lipid Matrix® producida por Lipoid Kosmetik y corresponde a una formulación básica con fosfatidilcolina de soya hidrogenada, altamente purificada, utilizada en productos de origen natural para el cuidado de la piel y que consiste en una red tridimensional de membranas similar a la estructura de la capa córnea, altamente viscosa lo que permite estabilizar emulsiones sin usar emulsionantes (Van Hoogevest y col, 2013).

SLM 2026® está compuesta por agua, triglicérido cáprico-caprílico, fosfatidilcolina hidrogenada, pentilenglicol, glicerina, manteca de karité, escualeno y ceramida NP (ceramida N-estearil-fitoesfingosina). El triglicérido cáprico-caprílico, de origen vegetal, se utiliza como emoliente en formulaciones para el cuidado de la piel y se elabora a partir de aceite de coco o de palma que se hidrolizan a glicerol y ácidos grasos (Alander, 2012). El pentilenglicol es un 1,2-alcadiol de origen sintético, exhibe efectos hidratantes y una buena actividad antimicrobiana (Heuschkel y col, 2008). La fosfatidilcolina hidrogenada es el fosfolípido más importante dentro de la formulación, consiste en una fracción de lecitina hidrogenada con $\geq 80\%$ de fosfatidilcolina, posee dos ácidos grasos en posición 1 y 2 del glicerol que forma la parte lipófila de la molécula, mientras que la fosfocolina unida a la cadena principal del glicerol forma la parte hidrófila. Estos fosfolípidos generan una acción emoliente, son excelentes agentes dispersantes y humectantes, y además son tensoactivos, emulsionantes naturales para emulsiones principalmente o/w, refuerzan la penetración de ingredientes activos, y son un excelente sistema de administración para una variedad de principios activos lipófilos e hidrófilos (Barel y col, 2001; Johnson y col, 2015; Lipoid Kosmetik, 2016). La

glicerina es utilizada principalmente por sus propiedades humectantes y emolientes, también se emplea como solvente o cosolvente en cremas y emulsiones (Rowe y col, 2009). La manteca de karité es una grasa natural derivada del árbol del karité (*Vitellaria paradoxa*), tiene acción emoliente e hidratante (Baumann, 2013). El escualeno es un hidrocarburo terpenoide que se encuentra en importante proporción en el hígado de ballenas y tiburones, y generalmente se utiliza en su forma natural o hidrogenada en la formulación de cosméticos por sus propiedades como humectante o emoliente (Pramparo y col, 2005).

La ceramida NP(N-estearoil fitoesfingosina), consiste en esfingolípidos N-acilados, es decir, la fitoesfingosina tiene unida a la estructura D-eritro un ácido graso saturado o insaturado, y se utiliza como agente hidratante y acondicionamiento de la piel (Burnett y col, 2014).

Este vehículo concentrado de color blanco posee consistencia pastosa, pH entre 5 y 8, permite la producción de emulsiones o/w a temperatura ambiente dependiendo de los componentes de la formulación y se recomienda una concentración entre 10 a 50% dentro del producto final (Lipoid Kosmetik, 2016).

Polybase Adimax®

Polybase Adimax® es una emulsión producida por AQIA QUÍMICA INDUSTRIAL LTDA, estable y concentrada, con carácter no iónica/aniónica, de alta viscosidad, ligeramente amarillenta y pH entre 3 y 8.

Esta base está compuesta por agua, estearato de glicerina, polietilenglicol (PEG) 100 estearato, etilhexil olivato hidrogenado, palmitato de isopropilo, copolímero de acrilato de sodio, poliisobuteno hidrogenado, fosfolípidos, estearato de poliglicerol-10, aceite de semilla de girasol (*Helianthus annuus*), lecitina, fenoxietanol, ácido etilendiaminotetraacético disódico (EDTA) e hidroxipropilmetilcelulosa (Biotec Dermocosméticos, 2016).

El estearato de glicerina consiste en una mezcla de mono, di, y triglicéridos de ácidos palmítico y esteárico, glicerina y ácido esteárico (Klatz y Goldman, 2003). Este compuesto se utiliza como emulsionante no iónico, estabilizante y emoliente, además actúa como un disolvente para compuestos polares y apolares en emulsiones o/w y w/o. Estas propiedades también lo hacen que sea útil como un agente dispersante para pigmentos en aceites o grasas sólidas o como un solvente para fosfolípidos como lecitina.

PEG 100 estearato corresponde al éster de polietilenglicol del ácido esteárico que contiene 100 moles de PEG (Klatz y Goldman, 2003), y se utiliza como agente tensoactivo, emulsionante y humectante en preparaciones cosméticas (Ash y Ash, 2004).

El etilhexil olivato hidrogenado es una mezcla de ésteres producida por la reacción de alcohol 2-etilhexílico con aceite de oliva hidrogenado, este es un agente acondicionador de la piel con acción emoliente, representando una alternativa al uso de aceites de silicona, lo que le confiere una excelente penetración en la piel sin dejar residuo aceitoso (Fiume y col, 2015).

Palmitato de isopropilo es un emoliente no graso, presenta buena difusión en formulaciones farmacéuticas tópicas y cosméticas y se ha utilizado como potenciador de la penetración en sistemas transdérmicos y en liberación controlada de partículas a nivel percutáneo (Barel y col, 2001).

Copolímero de acrilato de sodio es la sal de sodio de un polímero que consiste en ácido acrílico, ácido metacrílico o uno de sus ésteres y se utiliza para incrementar la viscosidad de las formulaciones cosméticas (Fiume, 2002).

Poliisobuteno hidrogenado es un hidrocarburo alifático de cadena ramificada, esta estructura permite la retención de agua, por lo que es utilizado como agente emoliente en formulaciones de aplicación tópica (Dayan y col, 2009).

El estearato de poliglicerol-10 es un emulsionante que también puede ayudar a mejorar la apariencia general de la piel (Michalun y Dinardo, 2014).

El fenoxietanol es un conservante antimicrobiano usado en cosméticos y formulaciones farmacéuticas tópicas a una concentración de 0,5-1,0%. Mientras que el EDTA disódico se utiliza como agente quelante en una amplia gama de preparaciones farmacéuticas, que incluye preparaciones tópicas a concentraciones entre 0,005 y 0,1% p/v (Rowe y col, 2009). EDTA disódico también actúa como agente conservante y sinérgico conservante en formulaciones de uso tópico (Ash y Ash, 2004), su mecanismo de acción es la disrupción de la estructura lipopolisacárida en la membrana externa de bacterias gram (-) a través de enlaces con los cationes (Mg^{+2} y Ca^{+2}), de esta manera la membrana pierde su integridad y se vuelve más permeable a la acción de otros agentes (Lambert y col, 2004).

Los fosfolípidos son moléculas anfífilas y los principales componentes de la mayoría de las membranas celulares, capaces de auto-asociarse y formar una variedad de estructuras, incluyendo micelas y liposomas. Estudios recientes han concluido que tienen gran importancia en el mantenimiento de la barrera de la piel, reduciendo su deshidratación, mejorando la elasticidad y el eritema y además facilitan la absorción de los principios activos a través de la membrana celular (Yilmaz y Borchert 2006). Los fosfolípidos se utilizan como agente dispersante, emulsionante,

estabilizante, formador de membrana, tensoactivo y humectante. La lecitina consiste en una mezcla compleja de fosfolípidos (especialmente fosfatidilcolina), triglicéridos, ácidos grasos y carbohidratos, se utiliza por sus propiedades como emoliente, emulsionante y solubilizante, además de proporcionar una sensación no grasa en la piel (Barel y col, 2001; Rowe y col, 2009).

El aceite de semilla de girasol está compuesto por ácido palmítico (4-9%), ácido esteárico (1-7%), ácido linoleico (48-74%) y su alto contenido de ácido oleico (14-40%) le entrega una buena estabilidad frente a la oxidación (Rowe y col, 2009). Este aceite se utiliza como agente acondicionador de la piel y emoliente (Bergfeld y col, 2015). Por otra parte, la hidroxipropilcelulosa es un poli (hidroxipropil) éter de celulosa parcialmente sustituido, se utiliza como agente emulsionante, estabilizante, espesante y viscosante (Rowe y col, 2009).

Polybase Adimax® posee una excelente capacidad de extensión, es no comedogénica ni contiene parabenos, y puede ser diluido hasta un 50% completando su volumen final con agua con baja pérdida de viscosidad (Biotec Dermocosméticos, 2016).

Una base no comedogénica, es aquel vehículo que no genera o aumenta la posibilidad de que se produzca una hiperqueratinización folicular que obstruya los poros. Este tipo de vehículo se utiliza preferentemente en tratamientos utilizados por personas con piel grasa y con acné. El acné es una enfermedad inflamatoria crónica de la unidad pilosebácea resultante del aumento de sebo inducido por una mayor producción en la producción de andrógenos, la queratinización alterada, la inflamación y la colonización bacteriana de los folículos pilosos en la cara, el cuello, el pecho, por *Propionibacterium acnes* (Williams y col., 2012). La lesión inicial del acné es el microcomedón que evoluciona hasta comedón que corresponde a un saco folicular dilatado, recubierto de epitelio y relleno con un material queratinoso laminado, lípidos y bacterias. Un comedón abierto (espinilla) tiene un amplio orificio de apertura relleno con un tapón de células del estrato córneo mientras que un comedón cerrado es una pequeña pápula blanca sin eritema circundante. Los comedones cerrados son los precursores del acné inflamatorio. Si los comedones abiertos y cerrados son las lesiones predominantes que se observan en un acné vulgar, este se denomina acné comedoniano. Para mejorar el control de acné leve a moderado se utilizan terapias tópicas combinadas que incluyen peróxido de benzoílo, retinoides y antibióticos. Los pacientes con acné inflamatorio más severo, por lo general, necesitan antibióticos orales combinados con peróxido de benzoílo tópico para disminuir los organismos resistentes a los antibióticos (Weston, 2008).

Por otra parte, las formulaciones que serán elaboradas contienen una gran cantidad de agua dentro de su composición, medio que favorece el desarrollo de bacterias, por lo que es casi imprescindible incluir un preservante. Se entiende por preservantes a ingredientes que se añaden a los productos cosméticos principalmente para inhibir el desarrollo de microorganismos. En la actualidad dentro de

los preservantes más utilizados se encuentran los parabenos que son ésteres del ácido *p*-hidroxibenzoico e incluyen los derivados metílico, propílico y butílico, cuya solubilidad en agua disminuye a medida que aumenta el peso molecular (Nairn, 2003). Los parabenos son ampliamente utilizados ya que son moléculas inodoras, incoloras, no-volátiles, eficaces en un amplio margen de pH (entre 4 y 8) y económicas. Sin embargo, su uso está en controversia, ya que han sido asociados a dermatitis alérgica por contacto, sobre todo en pacientes que presentan una dermatitis de base, quienes por tener una barrera cutánea dañada, el alérgeno penetrarían con mayor facilidad. Además, se han relacionado con carcinoma mamario e infertilidad, esto debido a su similitud estructural con compuestos que posee actividad estrogénica como los alquilfenoles, y debido a que las concentraciones de estrógenos están en relación con el cáncer de mama y la disminución de la producción de esperma, comenzaron a realizarse diferentes estudios en relación con esta hipótesis. La actividad estrogénica de los parabenos ha demostrado ser mayor para aquellos con una mayor longitud de la cadena, pues al aumentar su liposolubilidad aumenta la difusión percutánea y los efectos estrogénicos. Las concentraciones de uso permitida son bajas, de 0,4% para un solo éster, y de 0,8% para las mezclas de ésteres. Debido a que aún quedan pendientes investigaciones que avalen sus efectos adversos, por esta razón y por su alta demanda es atractivo para los recetarios magistrales incorporar una base dermatológica sin parabenos en su arsenal (Ley y col, 2006; Oliveira y Lima, 2006; Rowe y col, 2009).

Los productos comerciales de las bases SLM 2026® y Polybase Adimax® se presentan en forma concentrada, por lo tanto, para poder ser incorporados al arsenal del recetario magistral se debe determinar la cantidad de agua que se puede incorporar para producir un vehículo semisólido estable que presente buena consistencia, permita su fácil aplicación y buena adherencia, de forma que permanezca sobre la superficie de la piel por un tiempo razonable hasta que se elimine por lavado. Paralelamente, el vehículo debe ser químicamente inerte de tal manera que permita la incorporación de diversos principios activos. Por esta razón, es importante evaluar la estabilidad de los preparados, analizando sus características fisicoquímicas en el tiempo, a través de diferentes pruebas de control de calidad.

1.4 Estabilidad

La estabilidad es el grado en el cual un producto mantiene, dentro de los límites establecidos y a lo largo del periodo de almacenamiento y uso, las mismas características y propiedades que poseía en el momento de la fabricación.

La vida útil de un producto es el lapso de tiempo desde la preparación inicial y la fecha de caducidad. Las especificaciones de calidad (identidad, contenido, calidad y pureza) deben ser mantenidas durante toda la vida útil del producto. La fecha límite de uso debe estar en la etiqueta del producto (Carreño, 2015).

La USP38/2015 define Fecha Límite de Uso (FLU) como la fecha después de la cual no debe usarse una preparación magistral y se determina a partir de la fecha de elaboración de la preparación.

De acuerdo al D.S. 79/2010 “*El Periodo de Validez Asignado (PVA) corresponde al intervalo de tiempo durante el cual, en las condiciones establecidas de almacenamiento y conservación, un preparado farmacéutico puede ser utilizado*”. Para los preparados magistrales de uso farmacéutico o cosmético en ningún caso, podrá ser superior a cuarenta días a partir de la fecha de elaboración.

La USP38–NF33/2015 establece cinco tipos de estabilidad, química, física, microbiológica, terapéutica y toxicológica.

Entre los múltiples factores que podrían incidir sobre la estabilidad de un producto farmacéutico nos encontramos básicamente con tres tipos:

- a) Factores relacionados con la composición y formulación: interacción potencial entre principios activos y excipientes, proceso de elaboración, forma farmacéutica, propiedades del disolvente y pH, tamaño de partícula, tipo de envase entre otros.
- b) Condiciones ambientales durante el almacenamiento, transporte y manipulación: humedad relativa, temperatura, oxígeno, luz y radiación.
- c) Tiempo transcurrido desde la elaboración hasta la administración del producto.

El objetivo de los estudios de estabilidad es proporcionar evidencia documentada de cómo las características físicas, químicas, microbiológicas y biológicas de un medicamento varían en el tiempo, bajo la influencia de factores ambientales (especialmente temperatura, luz y humedad).

Estabilidad de emulsiones

Existen diversos criterios que debe satisfacer una emulsión bien formulada. Probablemente el más importante y evidente sea que tenga una estabilidad física adecuada; sin ella, cualquier emulsión vuelve pronto a formar dos fases separadas.

Los tres fenómenos principales asociados con la estabilidad física son:

Cremado y sedimentación: el cremado es el movimiento hacia arriba de gotitas dispersadas con respecto a la fase continua, mientras que la sedimentación, el proceso inverso, es el desplazamiento

de las partículas hacia abajo. Estos fenómenos ocurren según las densidades de la fase dispersa y continua. Esto es indeseable en un producto farmacéutico en el que la homogeneidad es esencial para la administración de una dosis correcta y uniforme.

La velocidad a la que una gotita o partícula esférica sedimenta en un líquido es regida por la ley de Stokes, que se expresa como:

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

Donde v es la velocidad final en cm/s, r es el radio de las partículas en cm, ρ_1 y ρ_2 son las densidades (g/cm³) de la fase dispersa y del medio de dispersión, respectivamente; g es la aceleración debida a la gravedad (980,7 cm/s²) y η la viscosidad del medio de dispersión expresada en poises (g/cm/s). La ley de Stokes se cumple sólo si el movimiento hacia abajo de las partículas no es lo suficientemente rápido como para causar turbulencia. Las micelas y las pequeñas vesículas de fosfolípidos no sedimentan a menos que sean centrifugadas (Swarbrick y col, 2003).

Esta ecuación señala los factores que influyen en la velocidad de sedimentación o en el cremado, como el 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. Por esto, existen técnicas que permiten aumentar la estabilidad de las emulsiones, estas se describen a continuación:

- Disminuir el tamaño de partícula minimiza el cremado porque la velocidad del movimiento depende de la raíz cuadrada del diámetro de la partícula. Esto se puede realizar aumentando la acción de corte con mortero o pistilo o bien con un homogeneizador.
- Aumentar la viscosidad de la fase continua, por adición de sustancias solubles o dispersables en esta fase. Para ello se agrega en emulsiones o/w hidrocoloides, que son polímeros de alto peso molecular, y en emulsiones w/o ceras, alcoholes grasos y ácidos grasos.

Aun cuando el cremado y la sedimentación son indeseables, no necesariamente son el resultado de la ruptura de la emulsión porque las gotitas dispersas pueden retener su individualidad y con una agitación suave se puede volver a dispersar.

Agregación y coalescencia: En la agregación (floculación) las gotas dispersas se juntan pero no se fusionan. Por otra parte, en la coalescencia hay una fusión completa de las partículas, originando un descenso del número de gotitas y finalmente la separación de las dos fases no miscibles. En las emulsiones la agregación precede a la coalescencia, sin embargo, ésta no necesariamente sigue a la agregación, que hasta cierto punto es reversible y si bien no es tan seria como la coalescencia,

puede acelerar la formación de crema o la sedimentación porque el agregado se comporta como una gota aislada. Mientras que la floculación se relaciona con el potencial eléctrico de las gotas, la coalescencia depende de las propiedades estructurales de la película de interfase. La combinación de emulsionantes produce mayor estabilidad de las emulsiones que si se agrega uno solo, esto puede ser debido a que combinaciones apropiadas de surfactantes forman una capa compleja densamente empaquetada y viscosa en la interfase aceite-agua que inhibe el adelgazamiento de la capa en los puntos de contacto entre las gotas aumentando la estabilidad de la emulsión (Swarbrick y col, 2003; Carreño 2015).

Para un recetario magistral es importante incorporar diferentes vehículos dermatológicos sin parabenos a su arsenal. Para ello, se debe realizar un estudio donde se evalúe su estabilidad e inocuidad, de tal manera que sea segura su utilización, permita la incorporación de diversos principios activos y el tratamiento de diferentes patologías dermatológicas.

2. Objetivos

2.1 Objetivo General

- Evaluar las características fisicoquímicas de vehículos sin parabenos, elaborados a partir de semisólidos concentrados.

2.2 Objetivos específicos

- Elaborar semisólidos con distintas concentraciones de vehículos dermatológicos comerciales e implementar pautas de elaboración.
- Evaluar características fisicoquímicas y organolépticas de las preparaciones en el tiempo en distintas condiciones de conservación y almacenamiento.
- Medir estabilidad microbiológica de las bases elaboradas.
- Implementar y caracterizar un control de calidad de las características fisicoquímicas y organolépticas de las formulaciones elaboradas.

3. Materiales y Métodos

Materias primas

- Base SLM 2026® (Lipoid GMBH)
- Polybase Adimax® (AQIA QUÍMICA INDUSTRIAL LTDA)
- Glicerina
- Polietilenglicol 400
- Agua destilada

Instrumentos

- Balanza analítica Denver Instrument Company® modelo AA200 (sensibilidad 0,0001 g)
- Balanza semianalítica Sartorius® modelo BP 310 S (sensibilidad 0,001 g)
- Balanza ACCULAB® modelo V-400 (sensibilidad 0,1 g)
- Baño termostático KOTTERMANN® modelo 3042
- Agitador de hélice STUART® modelo SS-10
- Agitador magnético Thermolyne Nuova Stirrer® Model S18520-26
- Estufa de secado Memmert® Schutzart DIN 40050 – IP 20
- Estufa de secado WTC Binder® modelo ED-53
- pHmetro OAKTON® modelo WD-35801-00
- Viscosímetro Brookfield® modelo RVT con adaptador para pequeñas muestras
- Termómetro digital
- Cronómetro

4. Metodología

4.1 Elaboración de bases dermatológicas

Se prepararon diversas emulsiones a partir de las bases dermatológicas SML 2016® y Polybase Adimax® de acuerdo a las siguientes proporciones:

Formulación			1	2
Fase	Componentes	(%)	Cantidad en fase (%)	
Base concentrada	SML 2016®	100	50	10
Acuosa	PEG 400	5	50	90
	Agua destilada	95		

Formulación 3			
Fase	Componentes	(%)	Cantidad en fase (%)
Base concentrada	Polybase Adimax®	100	30
Acuosa	Glicerina	5	70
	Agua destilada	95	

Elaboración

Se mezclaron los componentes de la fase acuosa por agitación mecánica hasta obtener una mezcla homogénea y se calentó a 40°C en un baño termostático. Simultáneamente, la base concentrada se calentó a 45°C también en baño termostático. Una vez que ambas fases alcanzaron la temperatura correspondiente, lentamente se añadió la fase acuosa sobre la base concentrada bajo agitación constante utilizando un agitador de hélice, a una velocidad de 500 rpm durante 20 min. Luego, se homogenizó mediante agitación mecánica hasta el enfriamiento de la mezcla.

Envasado

Las formulaciones, una vez preparadas, se envasaron en envases plásticos de polietileno. Cada muestra fue etiquetada y almacenada de acuerdo al estudio a realizar.

4.2 Estudio de estabilidad

Este estudio se realizó con el propósito de evaluar como diferentes factores ambientales, tales como temperatura y humedad influían sobre la calidad de los preparados, de tal manera de establecer las condiciones de almacenamiento y la duración del preparado que se detallan a continuación:

Estudio	Condiciones (°C)	Período (días)
Acelerado	40 ± 2	30
Estantería	20 ± 2	40

Estudio acelerado: las muestras (formulaciones 1, 2 y 3) se colocaron a 40±2°C en una estufa durante 30 días y luego se evaluaron las características organolépticas, el peso específico, la viscosidad aparente, el pH, la extensibilidad, el tipo de emulsión y la carga microbiológica. Para ello se realizaron muestreos aleatorios al inicio y a los 30 días de iniciado el estudio (día 30).

Estudio de estantería: las muestras se colocaron a 20±2°C y HR 42-60% durante 40 días donde se evaluaron los mismos parámetros que en el estudio acelerado. Los muestreos se realizaron aleatoriamente al inicio y a los 15, 30 y 40 días, excepto para el ensayo microbiológico que se realizó al inicio y al finalizar este estudio.

4.3 Control de calidad

4.3.1 Evaluación organoléptica

Esta prueba se utilizó para evaluar parámetros que permitieron determinar el estado de las formulaciones elaboradas con el objetivo de compararlas con sus características iniciales. Esta evaluación se realizó a cada una de las muestras (formulaciones 1, 2 y 3), tanto para estudio acelerado como para estudio de estantería.

Metodología

Se determinó mediante observación directa aspecto, color, olor, separación de fases, cremado, sedimentación y contaminación microbiológica en las diferentes muestras. Posteriormente, se extrajo una pequeña cantidad del semisólido con una espátula, se aplicó en el dorso de la mano y se determinó su sensación al tacto y consistencia.

4.3.2 Determinación de residuo seco

En esta prueba que se realizó por duplicado a cada una de las muestras (formulaciones 1, 2 y 3), tanto para estudio acelerado como para estudio de estantería, se determinó la cantidad de materia sólida en suspensión o disuelta en la emulsión elaborada.

Metodología

Se pesó en balanza analítica una cápsula de porcelana vacía, completamente limpia y seca, y se registró su peso y en dicha cápsula se pesó 1 g de muestra. Luego se mantuvo la muestra a 105°C en una estufa de desecación hasta peso constante. Una vez enfriada la muestra se pesó en una balanza analítica. Posteriormente se calculó el porcentaje de residuo seco con la siguiente fórmula:

$$\text{Residuo seco (\%)} = \frac{\text{Peso final de la muestra}}{\text{Peso inicial de la muestra}} * 100$$

4.3.3 Determinación de peso específico

Peso específico es el peso de la emulsión por unidad de volumen. Por lo tanto, entre peso específico y la densidad existirá la siguiente relación:

$$\text{Peso específico} = \text{densidad} \times g$$

Siendo g la aceleración debida a la gravedad, por lo tanto el peso específico relativo será igual a la densidad relativa.

Esta prueba se realizó por duplicado a cada una de las muestras (formulaciones 1, 2 y 3), tanto para el estudio acelerado como para el estudio de estantería.

Metodología

Se pesó un picnómetro de Hubbard limpio y seco en una balanza analítica y a continuación se llenó con muestra. Posteriormente éste se puso en un baño termostático a 20°C hasta temperatura constante (aproximadamente durante 3 min) y a continuación se secó cuidadosamente y se pesó. Posteriormente, se llenó el picnómetro con agua destilada, se puso en un baño termostático a 20°C y se pesó el picnómetro con agua. Finalmente se calculó el peso específico con la siguiente fórmula:

$$\text{Peso Específico} = \frac{\text{Picnómetro con muestra} - \text{Picnómetro vacío}}{\text{Picnómetro con agua} - \text{Picnómetro vacío}}$$

4.3.4 Medición de pH

De acuerdo a la USP 38, 2015 pH se define como el valor dado por un sensor potenciométrico adecuado, apropiadamente estandarizado, y un sistema de medición. Por definición:

$$\text{pH} = -\log_{10} [a_{\text{H}^+}]$$

Donde a_{H^+} es la actividad del hidrógeno (H^+) o del ion hidronio (H_3O^+) y la actividad de iones de hidrógeno se aproxima de manera muy cercana a la concentración de iones de hidrógeno.

El sistema de medición consta de:

- (1) un electrodo de medición sensible a la actividad de los iones hidrógeno, por lo regular un electrodo de vidrio, aunque son posibles otros tipos de electrodos
- (2) un electrodo de referencia adecuado, por ejemplo, un electrodo de plata-cloruro de plata y,
- (3) un sistema de medición de voltaje con una resistencia de entrada capaz de medir a una impedancia de entrada alta del sensor de pH.

Esta prueba se realizó por duplicado a cada una de las formulaciones (1, 2 y 3), tanto para el estudio acelerado como para el estudio de estantería.

Metodología

Preparación de la muestra: Para realizar la medición de pH, se prepararon soluciones al 10% de cada formulación. Para ello se pesaron 5 g de formulación, se agregaron 50 mL de agua destilada y se agitó con un agitador magnético durante 3 min hasta obtener una mezcla homogénea.

Medición de pH: Una vez calibrado el equipo y preparadas las soluciones, se procedió a medir el pH. Para ello se sumergió el electrodo de vidrio del pHmetro en la solución y una vez estabilizada la lectura se registró el valor obtenido.

4.3.5 Determinación de Viscosidad Aparente

Esta prueba se realizó para determinar el valor de viscosidad de las formulaciones. Para ello se utilizó un viscosímetro, aparato que toma en consideración el efecto de la cizalla y el tiempo sobre los fluidos (Signorelli e Isla, 2005). Debido a que la viscosidad depende de la temperatura, la temperatura de la sustancia que se está midiendo se debe controlar con una aproximación de $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$.

Esta prueba se realizó por duplicado a cada una de las formulaciones, tanto para estudio acelerado como para estudio de estantería.

Metodología

De acuerdo a la consistencia de la muestra se utilizó el spindle N° 21 para la formulaciones 1 y 2, y N° 29 para la formulación 3, de acuerdo a éste se pesó una cantidad determinada en el recipiente de muestras del viscosímetro, conforme a la tabla correspondiente. Se golpeó el recipiente para hacer descender la muestra, teniendo la precaución de que no quedaran burbujas. Se ensambló el recipiente de muestras en el viscosímetro, luego se acopló el spindle y se esperó 3 min para que se ajustara la temperatura de la muestra a 20°C . Se trabajó a una velocidad de giro del equipo a 20 rpm, luego de 2 min se realizó la lectura y se multiplicó el valor obtenido por el factor correspondiente.

4.3.6 Test de lavado

Esta prueba se realizó para determinar qué tipo de emulsión era cada formulación y se realizó por duplicado a cada una de las muestras, tanto para el estudio acelerado como para el estudio de estantería (Signorelli e Isla, 2005).

Metodología

Se colocó sobre el dorso de la mano 1 g de emulsión y luego se aplicó un pequeño chorro de agua mientras se esparcía la emulsión con el dedo. Si la emulsión se lavaba completamente se clasificó como emulsión o/w.

4.3.7 Test de extensibilidad

La prueba de extensibilidad proporciona una medida del umbral de deformación del sistema, esta se realizó tomando como base el aumento de superficie que experimenta cierta cantidad de producto cuando se le somete a la acción de un peso a un intervalo fijo de tiempo. Esta prueba se efectuó por duplicado a cada una de las formulaciones, tanto para el estudio acelerado como para el estudio de estantería.

Metodología

Se colocaron 2 g de semisólido sobre una placa de vidrio de 20x20 cm puesta sobre un papel milimetrado, encima de esto se colocó una segunda placa de vidrio y se marcó el borde externo de la superficie abarcada por la preparación, luego de 1 min (diámetro 1). A continuación se sobrepuso un peso equivalente a 2 g durante 1 min y se midió la superficie de expansión alcanzada (diámetro 2). Finalmente se calculó la razón entre la segunda y la primera medición (Formulario Nacional, 2007).

4.3.8 Control microbiológico

Para determinar la presencia, identificación y cantidad de microorganismos las muestras se enviaron a un laboratorio de control de calidad externo ubicado en la comuna de Santiago, Chile. Los semisólidos, para su aprobación deben cumplir con los criterios de aceptación microbiológica según el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Cosméticos, que establece que los límites máximos permitidos son (D. S. 239/2002):

Ensayo	Especificación
Recuento mesófilos aerobios	< 1.000 ufc/g
Recuento de hongos y levaduras	< 100 ufc/g
Estafilococos aureus	Ausencia
Pseudomonas aeruginosa	Ausencia
Salmonellas sp.	Ausencia
Escherichia coli	Ausencia

Este análisis se realizó al inicio y al término del estudio en estantería a cada una de las muestras (formulaciones 1, 2 y 3). En el caso de estudio acelerado el análisis se realizó al término del estudio.

5. Resultados y Discusión

5.1 Características organolépticas

Los resultados de los análisis de los parámetros organolépticos de las formulaciones elaboradas en las diferentes condiciones de almacenamiento, se detalla a continuación:

a. Condición inicial

Tabla 1: análisis organoléptico inicial realizado a las formulaciones.

	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3
Aspecto	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo
Color	Blanco	Blanco	Blanco amarillento
Olor	Inodoro	Inodoro	Característico
Consistencia	Fluida	Muy líquida	Semisólida
Sensación al tacto	Suave	Suave	Suave
Separación de fases	No se observa	No se observa	No se observa



Figura 1. De izquierda a derecha: Formulación 2, Formulación 1 y Formulación 3, en su estado inicial.

Las formulaciones elaboradas tuvieron diferentes consistencias. La Formulación 1 tuvo una consistencia fluida, adecuada para ser usada como loción. La Formulación 2 tuvo una consistencia bastante líquida, es decir, no muy apropiada para ser utilizada en tratamientos dermatológicos debido a su baja adherencia en la piel. Por su parte, la Formulación 3 tuvo una consistencia semisólida ideal para ser usada cómodamente en diferentes tratamientos dermatológicos.

b. Estudio Estantería

Tabla 2: análisis organoléptico estudio de estantería, formulaciones 1 y 2 día 15.

	Formulación 1	Formulación 2
Aspecto	Heterogéneo	Heterogéneo
Color	Blanco	Blanco
Olor	Inodoro	Inodoro
Consistencia	Ligeramente más fluida	Muy líquida
Sensación al tacto	Suave	Suave
Separación de fases	Si	Si
Cremado	Si	No
Sedimentación	No	No
Contaminación microbiológica	No se observa	No se observa



Figura 2. Separación de fases en Formulación 2, día 15 del estudio de estantería.

Las Formulaciones 1 y 2 no permanecieron estables durante el estudio de estantería, presentando cremado y separación de fases. Debido a las características de inestabilidad observadas en ambas formulaciones se discontinuó el estudio de estantería y acelerado el día 15 debido a que cualquier prueba de control de calidad realizada sobre estas formulaciones no sería válida y por esta razón estos análisis no se incluyen en este trabajo.

La separación de fases y cremado pudieron haber sido causadas por diferentes factores, tales como:

Tamaño de partícula: de acuerdo a la ley de Stokes, un menor tamaño de partícula tiene una velocidad de movimiento menor, por lo tanto, si en la homogenización se obtuvo un tamaño de partícula mayor de lo esperado, esto podría haber aumentado su velocidad de movimiento, facilitando el proceso de cremado con posterior separación de fases. Para disminuir el tamaño de partícula se puede aumentar la velocidad y el tiempo de agitación del homogeneizador que se utilice durante la elaboración de las formulaciones.

Viscosidad: la baja viscosidad de la fase acuosa compuesta por un 95% de agua y un 5% de glicerina, podría haber influido en este proceso, ya que de acuerdo a la ley de Stokes a mayor viscosidad de la fase dispersante menor velocidad de movimiento de la fase dispersa. Para aumentar la viscosidad de la fase continua de una emulsión o/w se pueden adicionar hidrocoloides, tales como carragenina, carboximetilcelulosa sódica o goma xantana (Rowe y col, 2009).

Concentración de emulsionante: al diluir la emulsión original la concentración del emulsionante (fosfatidilcolina hidrogenada) podría haber sido insuficiente para formar una capa alrededor de las gotitas de la fase dispersa y por lo tanto, facilitar la separación de las fases, ya que al no poder cubrir la superficie de los glóbulos en su totalidad y consecuentemente estabilizar la superficie de contacto entre estos, se pudo ver incrementada su atracción y posterior agregación. Por otra parte, se reconoce que la combinación de emulsionantes produce una mayor estabilidad de las emulsiones que si se agrega uno solo como en este caso, ya que forma una capa compleja densamente empaquetada en la interfase, y además aumenta la viscosidad de la capa emulsionante interfacial, lo que inhibe el adelgazamiento de la capa en los puntos de contacto entre las gotas, aumentando su estabilidad (Swarbrick y col, 2003).

Tabla 3: análisis organoléptico estudio de estantería formulación 3, días 15, 30 y 40.

Parámetro	Día 15	Día 30	Día 40
Aspecto	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo
Color	Blanco amarillento	Blanco amarillento	Blanco amarillento
Olor	Característico	Característico	Característico
Consistencia	Semisólida	Semisólida	Semisólida
Sensación al tacto	Suave	Suave	Suave
Separación de fases	No	No	No
Cremado	No	No	No
Sedimentación	No	No	No
Contaminación microbiológica	No se observa	No se observa	No se observa

c. Estudio acelerado

Tabla 4: análisis organoléptico estudio acelerado formulación 3.

Día 40	Formulación 3
Aspecto	Homogéneo
Color	Blanco amarillento
Olor	Característico
Consistencia	Semisólida
Sensación al tacto	Suave
Separación de fases	No se observa
Cremado	No
Sedimentación	No
Contaminación microbiológica	No se observa

La Formulación 3 mantuvo sus características organolépticas en ambos estudios de estabilidad respecto a su condición inicial.

5.2 Residuo seco

Tabla 5: residuo seco de cada formulación en las diferentes condiciones estudiadas.

Formulación	Inicial Promedio \pm DS (%)	Estantería Rango	Acelerado Promedio \pm DS (%)
1	11,48 \pm 0,08	-	-
2	6,10 \pm 0,11	-	-
3	6,76 \pm 0,08	7,11 - 7,46	7,18 \pm 0,05

La formulación 1, inicialmente presentó una mayor cantidad de materia sólida en suspensión o disuelta en comparación a las otras formulaciones.

Como se observa en la tabla 5 y en el gráfico N°1 hubo una leve variabilidad en la cantidad de residuo seco de la formulación 3 en ambos estudios. El día 15 del estudio de estantería se obtuvo un mayor porcentaje de residuo seco en comparación al obtenido inicialmente; mientras que el día 30 de este estudio este valor disminuyó en relación al obtenido el día 15, pero de igual forma fue mayor al obtenido inicialmente; finalmente, el día 40, hubo un aumento del porcentaje de residuo seco, acercándose al valor obtenido el día 15. Al finalizar el estudio acelerado, es decir el día 30, el promedio fue similar al obtenido en el estudio de estantería. En este caso, se deduce que las variaciones pueden haber sido resultado de la higroscopicidad de la formulación una vez secada, que se refiere a la capacidad de adsorción y desorción de agua en estado de vapor, adsorbiendo cuando la humedad relativa del aire es elevada y desorbiendo cuando la humedad relativa es baja. El promedio de humedad relativa en el laboratorio donde se realizó el estudio fue de 51 \pm 5% (mínima) y de 60 \pm 2% (máxima). La influencia de este parámetro se pudo deber a que no se utilizó desecador durante el enfriado de las muestras, sino que se realizó el pesaje tan pronto las cápsulas alcanzaran la temperatura ambiente.

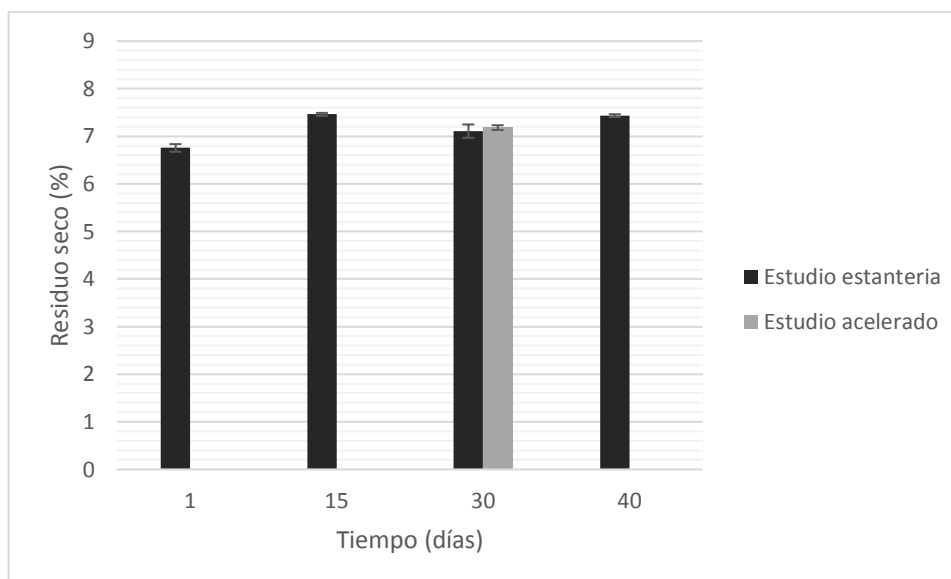


Gráfico N°1: residuo seco (%) Formulación 3 en el tiempo, estudio de estantería y acelerado. Los valores se expresan como promedio \pm desviación estándar.

5.3 Peso específico

Tabla 6: peso específico de cada formulación en las diferentes condiciones estudiadas.

Formulación	Inicial Promedio \pm DS (g/ml)	Estantería Rango	Acelerado Promedio \pm DS (g/ml)
1	1,06 \pm 0,05	-	-
2	1,10 \pm 0,02	-	-
3	1,04 \pm 0,01	0,94 – 0,96	0,94 \pm 0,00

Inicialmente, la densidad de las formulaciones osciló entre 0,94 y 1,1 g/ml, presentando la formulación 2 un mayor peso específico en comparación con las otras formulaciones al inicio de este estudio.

Como se observa en el gráfico N°2, en la formulación 3 entre los días 15 y 40 del estudio de estantería no hubo gran variación, ya que el rango promedio de peso específico fue entre 1,04 y 0,96 g/ml, mientras que el día 30 del estudio acelerado se obtuvo un peso específico igual a 0,94 \pm 0,01 g/ml. Las variaciones observadas el día 1 se asocian a la balanza utilizada, ya que se empleó una balanza granataria. Otro factor que pudo influir en los resultados fue la presencia de burbujas una

vez que la muestra fue puesta en el picnómetro, ya que debido a su consistencia semisólida que dificultó la eliminación total de estas.

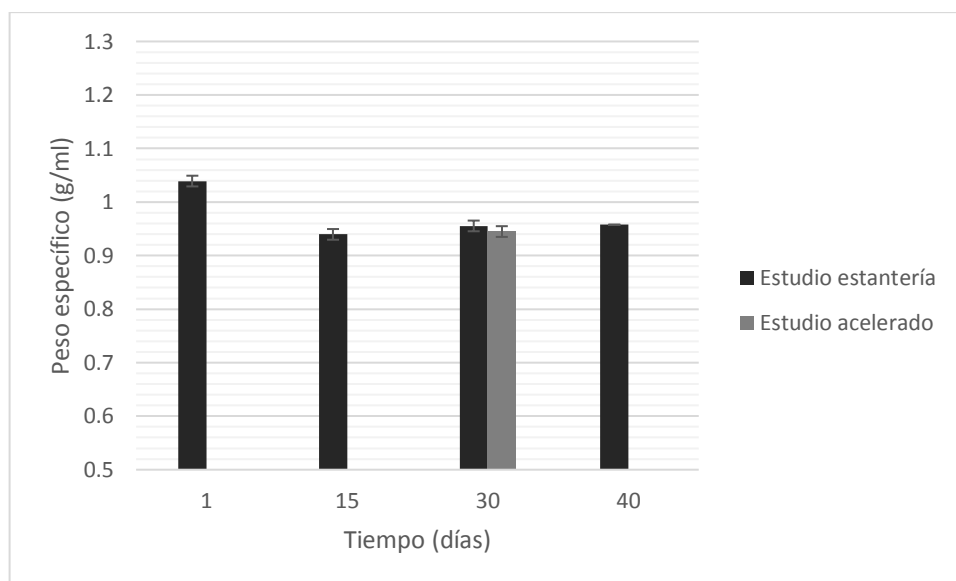


Gráfico N°2: peso específico (g/ml) Formulación 3 en el tiempo, estudio de estantería y acelerado. Los valores se expresan como promedio \pm desviación estándar.

5.4 Potencial de hidrógeno (pH)

Tabla 7: valores de pH de cada formulación en las diferentes condiciones estudiadas.

Formulación	Control inicial Promedio \pm DS	Estantería final Rango	Acelerado final Promedio \pm DS
1	5,36 \pm 0,05	-	-
2	5,34 \pm 0,07	-	-
3	6,56 \pm 0,02	6,41 – 6,48	6,42 \pm 0,01

El pH de la Formulación 3 presentó una leve disminución durante el estudio de estantería respecto a su condición inicial, sin embargo, en el estudio acelerado esta disminución fue algo más evidente. En el gráfico N°3 se presentan los pH obtenidos durante el estudio de estantería, evidenciándose una leve variabilidad entre ellos. Inicialmente se obtuvo un pH promedio de $6,56 \pm 0,02$, valor que disminuyó hasta $6,41 \pm 0,01$ al finalizar el estudio de estantería y a $6,42 \pm 0,01$ al finalizar el estudio acelerado. Esta variabilidad se pudo deber a reacciones de hidrólisis, por la presencia de agua en la formulación y los ésteres presentes en la estructura del estearato de glicerina, ya que si se almacena

a temperaturas cálidas éstos pueden ser hidrolizados formando ácidos y alcoholes (Rowe y col, 2009). La velocidad de estas reacciones depende de la temperatura, una regla muy citada es que por cada 10°C de aumento en la temperatura de almacenamiento, la velocidad de la reacción se duplica o triplica (USP 38, 2015).

Por otra parte, pudo haber reacciones de oxidación en los lípidos de la formulación, ya que éstas pueden ser catalizadas por iones hidronio. Se necesita solo una pequeña cantidad de oxígeno para iniciar una reacción en cadena, además hay que considerar que la velocidad de oxidación se puede ver influenciada por la temperatura, la radiación y la presencia de un catalizador. La mayor temperatura de los estudios acelerados ocasiona una mayor velocidad de oxidación. Por su parte, trazas de metales pesados pueden catalizar reacciones de oxidación, este tipo de contaminación puede ser adquirida durante la manufactura y envasado del producto, ya que pueden estar presentes en las superficies de los equipos utilizados. La oxidación se puede inhibir con antioxidantes, denominados catalizadores negativos, tales como sulfito, metabisulfito, bisulfito o, tiosulfato de sodio y ácido ascórbico, compuestos muy efectivos para estabilizar los productos farmacéuticos que sufren una reacción en cadena mediada por radicales libres (Vadas, 2003).

Hubo una escasa variabilidad en el pH de muestras, manteniéndose dentro de límites aceptables e indicando una adecuada estabilidad física del producto.

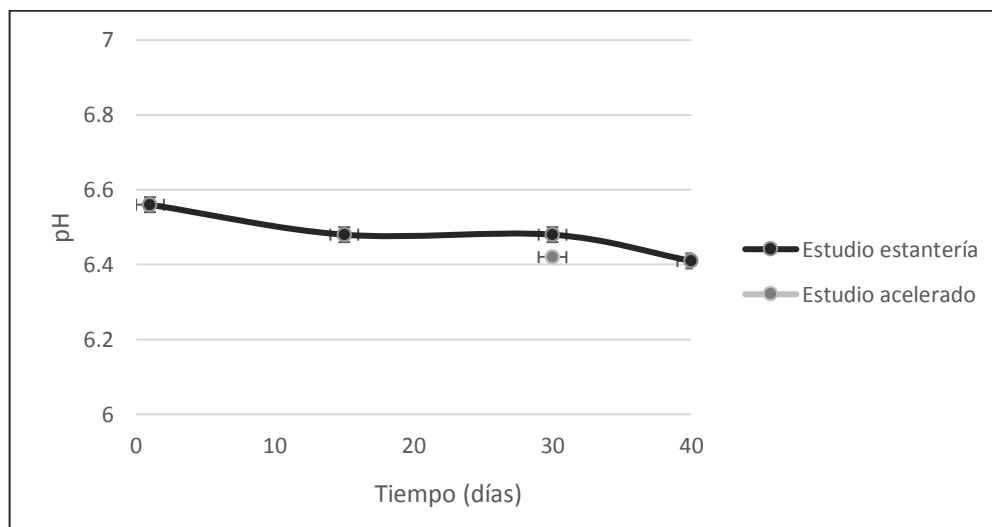


Gráfico N°3: pH de Formulación 3 en el tiempo, estudio de estantería y acelerado. Los valores se expresan como promedio \pm desviación estándar.

Es importante destacar que aunque el estrato córneo es muy resistente a las alteraciones del pH, ya que tolera límites entre 3 y 9, el pH idóneo de las formulaciones debe ser cercano al pH cutáneo, que varía entre 4,5 y 5,9 en su superficie. Sin embargo, el pH final de un preparado se puede ajustar, de acuerdo a la tolerancia de la piel y al pH de estabilidad de los principios activos que se incorporen en él, de tal manera tal que se asegure la estabilidad del producto a lo largo de su vida útil. En el Recetario Magistral para aumentar el pH de un preparado generalmente se utiliza trietanolamina, mientras que para disminuirlo se utiliza ácido láctico.

5.5 Viscosidad aparente

Tabla 8: viscosidad aparente de cada formulación en las diferentes condiciones estudiadas.

Formulación	Control inicial Promedio \pm DS (mPa*s)	Estantería final Rango	Acelerado final Promedio \pm DS (mPa*s)
1	412,5 \pm 0,0	-	-
2	12,5 \pm 0,0	-	-
3	18.575 \pm 75	16.250 – 19.625	20.050 \pm 300

Inicialmente las formulaciones 1 y 2 presentaron baja viscosidad e incluso en la formulación 2 era prácticamente indetectable por el equipo, ya que su consistencia era muy líquida. Como se mencionó anteriormente, estas formulaciones tenían un alto porcentaje de fase acuosa dentro de su composición lo que redujo la razón óptima de fase interna en la formulación, disminuyendo la viscosidad de las formulaciones elaboradas. Además, la fase acuosa que se incorporó tenía una viscosidad muy baja, factor que pudo ser relevante para la estabilidad de las emulsiones, ya que de acuerdo a la ley de Stokes a menor viscosidad del medio dispersante mayor velocidad de cremado. Por esta razón, con el transcurso de los días, hubo cremado y separación de fases como se observó el día 15 del estudio de estantería.

Por otra parte, la Formulación 3 inicialmente presentó una viscosidad adecuada para ser utilizada en forma tópica ya que se correlacionó con una buena consistencia y adherencia a la piel. Como se observa en el gráfico N°4, en el estudio de estantería hubo variabilidad de este parámetro, especialmente los días 15 y 40 donde se observó mayor disminución de la viscosidad, mientras que a los 30 días las formulaciones presentaban una mayor viscosidad. Conjuntamente, en el estudio acelerado presentó aumento de la viscosidad. Pese a la variabilidad de los resultados la estabilidad de las muestras no se vio afectada, ya que mantuvieron buen aspecto y consistencia durante el estudio.

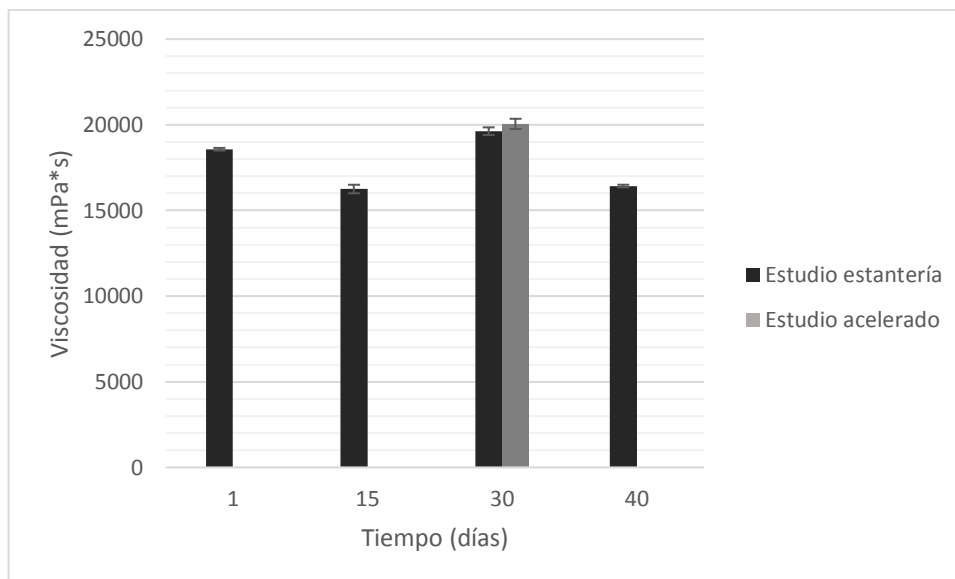


Gráfico N°4: Viscosidad aparente (mPa*s) de Formulación 3 en el tiempo con desviación estándar, estudio de estantería y acelerado. Los valores se expresan como promedio \pm desviación estándar.

5.6 Extensibilidad

Tabla 9: extensibilidad de cada formulación en las diferentes condiciones estudiadas.

Formulación	Control inicial Promedio \pm DS	Estantería final Promedio \pm DS	Acelerado final Promedio \pm DS
1	1,09 \pm 0,00	-	-
3	1,27 \pm 0,02	1,02 – 1,11	1,10 \pm 0,02

La Formulación 1 en su estado inicial tuvo una consistencia fluida, debido a esto se utilizaron placas de vidrio de 20x20 cm para realizar esta prueba, de manera que cubriera toda la superficie que abarcara la preparación. En la formulación 2 no se realizó esta prueba debido a que su consistencia era muy líquida.

La Formulación 3 presentó mayor extensibilidad en su condición inicial respecto al valor obtenido en estudio de estantería y acelerado, esta variabilidad pudo ser consecuencia por la influencia de factores ambientales, tales como temperatura y humedad relativa. Se recomienda que la variación de temperatura sea de $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ entre cada medición, de esta manera pequeñas variaciones en la temperatura del laboratorio donde se realizó esta prueba, pudo afectar los resultados obtenidos (Formulario Nacional, 2007). Las condiciones aplicadas durante el estudio acelerado no afectaron

mayormente la extensibilidad y consistencia de esta formulación, ya que sus resultados fueron similares a los obtenidos durante el estudio de esterilidad.

5.7 Tipo de emulsión

Todas las emulsiones se lavaron completamente durante esta prueba, por lo tanto, todas son tipo o/w. Este tipo de emulsión se prefiere por dejar una sensación menos grasa en la piel.

5.8 Análisis microbiológico

Este análisis fue realizado por un Laboratorio Externo de Control de Calidad. Boletines de análisis 16-35084 - 16-35086, 16-36104 y 16-36107 (anexo 01).

Tabla 10: análisis microbiológico de cada formulación en su condición inicial.

Formulación	Recuento mesófilos aeróbicos (ufc/g)	Recuento hongos y levaduras (ufc/g)	Staphilococcus aureus	Pseudomona Aeuroginosa	Salmonella Sp.	Escherichia coli
1	< 10	< 10	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia
2	< 10	< 10	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia
3	< 10	< 10	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia
Criterios de aceptación	< 1000	< 100	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia

Se observa que todas las formulaciones cumplieron con los criterios de aceptación microbiológica según el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Cosméticos (D.S. 239/2002), ya que el recuento de mesófilos aeróbicos y de hongos y levaduras estuvo muy por debajo del rango de aceptación, y hubo ausencia de agentes patógenos. Este ensayo demuestra que el procedimiento de elaboración se realizó con las correctas medidas de limpieza e higiene, evitando la contaminación de las muestras.

Tabla 11: análisis microbiológico de la formulación 3 al finalizar los estudios de estantería y acelerado.

Formulación	Recuento mesófilos aeróbicos (ufc/g)	Recuento hongos y levaduras (ufc/g)	Staphilococcus aureus	Pseudomona Aeuroginosa	Salmonella Sp.	Escherichia coli
3	< 10	< 10	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia
Criterios de aceptación	< 1000	< 100	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia

*Esta prueba no se realizó a las formulaciones 1 y 2, debido a que fueron inestables durante ambos estudios.

De acuerdo a los resultados, la formulación 3 aprobó los criterios de aceptación microbiológica según el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Cosméticos (D. S. 239/2002), ya que el recuento de mesófilos aeróbicos y de hongos y levaduras estuvo muy por debajo del rango de aceptación, y hubo ausencia de agentes patógenos. Este ensayo demuestra la estabilidad de esta formulación y la eficacia de los preservantes antimicrobianos que contenía la base concentrada, específicamente fenoxietanol y ácido etilendiaminotetraacético disódico.

Debido a que la formulación 3 mantuvo sus características fisicoquímicas y organolépticas durante el estudio de estantería y acelerado, se detalla su pauta de elaboración en el anexo 02 y las especificaciones de producto terminado que debe cumplir durante el control de calidad en el anexo 03, para que sean implementadas en el Recetario Magistral.

6. Conclusiones

Debido a que las formulaciones en base a SLM 2026, elaboradas con porcentajes de fase acuosa recomendados por el proveedor no fueron estables, será necesario realizar nuevos estudios modificando los componentes de la fase acuosa de tal manera de aumentar la viscosidad, o bien disminuir su proporción en la fórmula.

De acuerdo a los resultados de los análisis, solo la formulación de Polybase Adimax 30% presentó las características adecuadas para ser utilizada en tratamientos dermatológicos. Además de ser estable en el tiempo, esta formulación sin contener parabenos dentro de su composición, fue estable microbiológicamente. Por lo tanto, este vehículo podría ser incorporado al arsenal del recetario magistral, sin embargo será necesario verificar su compatibilidad con diversos principios activos de uso dermatológico. En este trabajo se incluye su pauta de elaboración y se caracterizó un control de calidad de las características fisicoquímicas y organolépticas, para ser implementado en el Recetario Magistral.

7. Bibliografía

- Alander JT. 2012. Chemical and Physical Properties of Emollients. In: Lodén M, Maibach HI, editors. Treatment of dry skin syndrome: The art and science of moisturizers. Springer, Berlin/Heidelberg, p 410.
- Aleixandre A, Puerro M. 2005. Absorción y distribución de los fármacos. En: Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA, Portolés A, editores. Velázquez Farmacología Básica y Clínica. 17º ed. Editorial Médica Panamericana, Madrid, pp 13-35.
- Ash M, Ash I. 2004. Handbook of Green Chemicals. Second Edition. Synapse Information Resources Inc, U.S.A, p 1896.
- Barel A, Paye M, Maibach H. 2001. Handbook of cosmetic science and technology. Marcel Dekker, New York, pp 201-208, 405-406.
- Barry B. 2004. Administración de fármacos por vía transdérmica. En: Aulton ME. Farmacia, la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. Segunda edición. Elsevier España S.A., Madrid, p 499-543.
- Baumann L. 2013. Nonsurgical skin care and rejuvenation. In: Neligan P, Gurtner G. Ed(s). Plastic Surgery – Volume 1: Principles, 3rd. Elsevier Saunders, USA, p 18.
- Bergfeld W, Belsito D, Hill R, Klaassen C, Liebler D, Shank R, Slaga T, Snyder P, Gill L, Becker L. 2015. Safety Assessment of Helianthus annuus (Sunflower)-Derived Ingredients as Used in Cosmetics. Cosmetic Ingredient Review (CIR), Washington D.C., pp 11-16.
- Biotec Dermocosméticos. 2016. Base Adimax. <http://www.biotecdermo.com.br/produtos-categorias.aspx?id=12#> (página visitada el 1 de diciembre del 2016).
- Block L. 2003. Medicamentos de aplicación tópica. En: En: Gennaro A. Remington Farmacia. 20 ed. Vol. 1. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina, pp 970-995.
- Boada JN. 2008. Farmacología dermatológica. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. (Eds). Farmacología humana. 5º Edición. Elsevier Masson, Barcelona, España, pp 1403-1413.
- Burnett C, Heldreth B, Belsito D, Hill R, Klaassen C, Liebler D, Marks J, Shank R, Snyder P. 2014. Safety Assessment of Ceramides as Used in Cosmetics. Cosmetic Ingredient Review (CIR), Washington D.C., pp 1-54.
- Carreño P. 2015. Guía de Prácticos. Tecnología Farmacéutica I, Universidad de Valparaíso, Valparaíso.
- Carreño P. 2015. Guía de Prácticos. Tecnología Farmacéutica II, Universidad de Valparaíso, Valparaíso.
- Dayan N, Sivalenka R, Chase J. 2009. Skin moisturization by hydrogenated polyisobutene- Quantitative and visual evaluation. J Cosmet Sci. 60 (1): 15-24.

- Decreto Supremo N° 239/2002. Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Cosméticos. Diario Oficial de la República de Chile, Santiago, Chile. 20 de junio de 2003.
- Decreto Supremo N° 79/2010. Reglamento aplicable a la elaboración de preparados farmacéuticos en recetas de farmacia. Diario Oficial de la República de Chile, Santiago, Chile. 22 de enero de 2011.
- de Soca JR, de Atencio A. 2010. Evaluación de una Formulación a Base de Urea y Extractos Naturales de R. Officinalis, C. Lechleri, A. Vera para la Humectación del Pie Diabético. Informe Médico 12(2).
- Fainboim L, Geffner J. 2008. Introducción a la inmunología humana. 5° Edición. Editorial Médica Panamericana S.A, Buenos Aires, Argentina. 10-13 pp.
- Fitzpatrick T. 2009. Fitzpatrick: Dermatología en Medicina General Tomo 1, 7ª Edición. Editorial Médica Panamericana, S. A., Madrid, España, pp 57-72.
- Fiume M. 2002. Final Report on the Safety Assessment of Acrylates Copolymer and 33 Related Cosmetic Ingredients. Int J Toxicology 21(3):1-50.
- Fiume M, Heldreth B, Bergfeld W, Belsito D, Hill R, Klaassen C, Liebler D, Marks J, Shank R, Slaga T, Snyder P, Andersen F. 2015. Amended Safety Assessment of Alkyl Esters as Used in Cosmetics. Int J Toxicol. 34(3).
- Formulario Nacional, Primera edición revisada y actualizada. 2007. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ed. Díaz de Santos, Madrid, pp 229-231.
- García R, Escario E, Sánchez A. 2004. Uso racional de la medicación tópica en dermatología. Med Cutan Iber Lat Am 32(1): 39-44.
- García R, Pérez E. 2010. Sistemas heterogéneos: Reología. Universidad Central de Venezuela, Facultad de Farmacia, departamento de tecnología farmacéutica. <http://www.academia.edu> (página visitada el 16 de enero del 2017).
- Heuschkel S, Wohlrab J, Schmausc G, Reinhard H. 2008. Neuberta. Modulation of Dihydroavenanthramide D release and skin penetration by 1,2-alkanediols. Eur J Pharm Biopharm. 70:239-247.
- Johnson W, Heldreth B, Bergfeld W, Belsito D, Hill R, Klaassen C, Liebler D, Marks J, Shank R, Slaga T, Snyder P, Gill L. 2015. Safety Assessment of Lecithin and Other Phosphoglycerides as Used in Cosmetics. Cosmetic Ingredient Review (CIR), Washington D.C, pp 1-23.
- Klatz R, Goldman R. 2003. The New Anti-Aging Revolution: Stopping the Clock for a Younger, Sexier, Happier You, Basic Health Publications, Inc, USA, p 472.
- Lambert R, Hanlon G, Denyer S. 2004. The synergistic effect of EDTA/antimicrobial combinations on Pseudomonas aeruginosa. J. Appl. Microbiol, 96(2): 244-253.
- Lane M. 2013. Skin penetration enhancers. Int. J. Pharm, 447:12-21.

- Ley B, Mendaza F, Gómez L. 2006. Parabenos: ¿mito o realidad?. *Piel* 21(5):231-240.
- Lipoid Kosmetik. 2016. SLM (Skin Lipid Matrix). <http://www.protectingredia.com/products/Lipoid%20Kosmetik%20AG/SLM.pdf> (página visitada el 8 de noviembre del 2016).
- Lipoid Kosmetik. 2016. Natural Phospholipids. Product Catalog. http://www.in-cosmeticsasia.com/___novadocuments/83083?v=635647725319200000 (página visitada el 8 de noviembre del 2016).
- Loomis C, Koss T. 2004. Embriología. En: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. *Dermatología*, Volume one, Mosby, London, pp 39-48.
- Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza J, Moro M, Potolés A. 2008. Velázquez, *Farmacología Básica y Clínica*. 18° edición. Editorial Médica Panamericana, Madrid, pp 37-48; 1049-1050.
- Michalun M, Dinardo J. 2014. *Milady Skin Care and Cosmetic Ingredients Dictionary*. 4th edition. Cengage Learning, USA, p 259.
- Muñoz J, Alfaro M, Zapata I. 2007. Avances en la formulación de emulsiones. *Grasas y Aceites*, 58(1): 64-73.
- Naim J. 2003. Soluciones, emulsiones, suspensiones y extractos. En: Gennaro A. *Remington Farmacia*. 20 ed. Vol. 1. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina, pp 838-840.
- Nichols C. 2000. Standard Operating Procedures. *Qual Assur J*; 4:91-94.
-
- Oliveira M, Lima E. 2006. Identificação e Quantificação de Parabenos em Matérias-Primas Farmacêuticas por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência. In: *Congresso de pesquisa, ensino e extansao da ufg – conpeex*, 3, 2006, Goiânia. *Anais eletrônicos do III Seminário de Pesquisa e Pós-Graduação/ III Conpeex [CD-ROM]*, Goiânia: UFG, 2006.
- Popov A, Priezzhev A, Lademann J, Myllyla R. 2010. Nanoparticles as Sunscreen Compound: Risks and Benefits. In: Tuchin V, ed. *Handbook of Photonics for Biomedical Science*. CRC press, Boca Raton, FL, p 630.
- Pramparo P, Prizzon S, Martinello M. 2005. Estudio de la purificación de ácidos grasos, tocoferoles y esteroides a partir del destilado de desodorización. *Grasas y Aceites* (56): 228-234.
- Rowe R, Sheskey P, Quinn M, editors. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6° ed. Pharmaceutical Press, London.
- Serrano P. 2005. Corticoides tópicos. Actualización. *Med Cutan Iber Lat Am* 3: 33-38.
- Signorelli I, Isla M. 2005. Elaboración de una crema para uso tópico a base de *Urtica dioica* L. *Revista de la Facultad de Farmacia*, 47(2):26-31.

- Swarbrick J, Rubino J, Rubino O. 2003. Dispersiones de partículas gruesas. En: Gennaro AR. Remington Farmacia. 20 ed. Vol. 1. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina, pp 367-396.
- The United States Pharmacopeia USP 38. The National Formulary 33. Washington D.C. The United States Pharmacopeia Convention, Inc, 2015.
- Vadas E. 2003. Estabilidad de productos farmacéuticos. En: Gennaro AR. Remington Farmacia. 20 ed. Vol. 1. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina, pp 1144-1154.
- Van Hoogevest P, Prusseit B, Wajda R. 2013. Phospholipids: Natural Functional Ingredients and Actives for Cosmetic Products. SOFW Journal. 8: 9-14.
- Weston W. 2008. Dermatología Pediátrica. 4ta edición, Elsevier, España, pp 25-33.
- Williams H, Dellavalle R, Garner S. 2012. Acne vulgaris. Lancet. 379: 361-372.
- Yilmaz E, Borchert H. 2006. Effect of lipid-containing, positively charged nanoemulsions on skin hydration, elasticity and erythema-an in vivo study. Int. J. Pharm. 307(2): 232-238.

8. Anexos

8.1 Anexo 01

Boletines de análisis microbiológico

Cliente: Farmacias Cruz Verde

BOLETIN DE ANÁLISIS

MATERIA PRIMA
Análisis N°: 16-35084

Producto:	Formula A polibase Adimax 30%	Fecha Recepción:	29/08/2016
Lote:	1	Fecha Inicio Análisis:	29/08/2016
Código:		Fecha Término Análisis:	05/09/2016
Proveedor:	N/A	Fecha Tiempo de Análisis:	7 Dias
Coad. de almacenamiento:	NI	Cantidad recibida:	50g
Muestreo por:	Cecilia Lobos	Contra muestras:	N/A
Muestreo según POS:	NI	Fecha Manufactura:	23/08/2016
Identificación del cliente:	NI	Fecha vence o retest:	N/A

ANALISIS	METODO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Recuento Mesófilos aeróbicos	Mic - 01	Máximo 1000 ufo/gr.	<10 ufo/gr.
Recuento Hongos y levaduras	Mic - 02	Máximo 100 ufo/gr.	< 10 ufo/gr.
Investigación S. aureus	Mic - 03	Ausencia / gr.	Ausencia / gr.
Investigación P. Aeruginosa	Mic - 04	Ausencia / gr.	Ausencia / gr.
Investigación Salmonella Sp.	Mic - 05	Ausencia / gr.	Ausencia / gr.
Investigación E. Coli	Mic - 06	Ausencia / gr.	Ausencia / gr.

Calificación: ****Cumple Especificación****

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

Libro:
Microbiología: MIC-54

Página(s):
169


Edgar Jofre
Analista Microbiólogo


Juan Pablo Isa P.
Gerente control de Calidad
Y.D.T. Servicio Externo

F-CC-22.01 V2



Cliete: Farmacias Cruz Verde

BOLETIN DE ANÁLISIS

MATERIA PRIMA

Análisis N°:16-35085

Producto:	Formula B SML 2026 10%	Fecha Recepción:	29/08/2016
Lote:	1	Fecha Inicio Análisis:	29/08/2016
Código:		Fecha Término Análisis:	05/09/2016
Proveedor:	N/A	Fecha Tiempo de Análisis:	7 Días
Cond. de almacenamiento:	NI	Cantidad recibida:	50g
Muestreo por:	Cecilia Lobos	Contra muestras:	N/A
Muestreo según POS:	NI	Fecha Manufactura:	23/08/2016
Identificación del cliente:	NI	Fecha vence o retest:	No aplica

ANÁLISIS	METODO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Recuento Mesófilos aeróbicos	Mic - 01	Máximo 1000 ufo/gr.	<10 ufo/gr.
Recuento Hongos y levaduras	Mic - 02	Máximo 100 ufo/gr.	< 10 ufo/gr.
Investigación S. aureus	Mic - 03	Ausencia / gr.	Ausencia / gr.
Investigación P. Aeruginosa	Mic - 04	Ausencia / gr.	Ausencia / gr.
Investigación Salmonella Sp.	Mic - 05	Ausencia / gr.	Ausencia / gr.
Investigación E. Coli	Mic - 06	Ausencia / gr.	Ausencia / gr.

Calificación: ****Cumple Especificación****

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

Libro:
Microbiología: MIC-54

Página(s):
169


Verónica Echeverría Jofre
Analista Microbiólogo


Irma Q.F. Juan Pablo 134 P.
Gerente control de Calidad
Y D/T. Servicio Externo



Cliente: Farmacias Cruz Verde

BOLETIN DE ANÁLISIS

MATERIA PRIMA

Análisis N°: 16-35086

Producto:	Formula C SML 2026 50%	Fecha Recepción:	20/08/2016
Lote:	1	Fecha Inicio Análisis:	20/08/2016
Código:		Fecha Término Análisis:	05/09/2016
Proveedor:	N/A	Fecha Tiempo de Análisis:	7 Días
Cond. de almacenamiento:	NI	Cantidad recibida:	50g
Muestreado por:	Cecilia Lobos	Contra muestras:	N/A
Muestreado según POS:	NI	Fecha Manufactura:	23/08/2016
Identificación del cliente:	NI	Fecha vence o retest:	N/A

ANÁLISIS	METODO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Recuento Mesófilos aeróbicos	Mic - 01	Máximo 1000 ufc/gr.	<10 ufc/gr.
Recuento Hongos y levaduras	Mic - 02	Máximo 100 ufc/gr.	< 10 ufc/gr.
Investigación S. aureus	Mic - 03	Ausencia / gr.	Ausencia / gr.
Investigación P. Aeruginosa	Mic - 04	Ausencia / gr.	Ausencia / gr.
Investigación Salmonella Sp.	Mic - 05	Ausencia / gr.	Ausencia / gr.
Investigación E. Coli	Mic - 06	Ausencia / gr.	Ausencia / gr.


Calificación: ****Cumple Especificación****

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

Libro:
Microbiología: MIC-54

Página(s):
170


Firma: Edgar Jofre
Analista Microbiólogo


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



Ciente: Farmacias Cruz Verde

BOLETIN DE ANÁLISIS
MATERIA PRIMA
Análisis N°:16-36104

Producto:	Formula polybase Adimax 30%	Fecha Recepción:	19/10/2016
Lote:	1	Fecha Inicio Análisis:	19/10/2016
Código:		Fecha Término Análisis:	26/10/2016
Proveedor:	NI	Fecha Tiempo de Análisis:	7 Días
Cond. de almacenamiento:	NI	Cantidad recibida:	1 frasco x40g
Muestreado por:	Cecilia Lobos	Contra muestras:	N/A
Muestreado según POS:	NI	Fecha Manufactura:	03/10/2016
Identificación del cliente:	NI	Fecha vence o retest:	N/A

ANÁLISIS	METODO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Recuento Mesófilos aeróbicos	Mic - 01	Máximo 1000 ufo/gr.	<10 ufo/gr.
Recuento Hongos y levaduras	Mic - 02	Máximo 100 ufo/gr.	< 10 ufo/gr.
Investigación S. aureus	Mic - 03	Ausencia / gr.	Ausencia / gr.
Investigación P. Aeruginosa	Mic - 04	Ausencia / gr.	Ausencia / gr.
Investigación Salmonella Sp.	Mic - 05	Ausencia / gr.	Ausencia / gr.
Investigación E. Coli	Mic - 06	Ausencia / gr.	Ausencia / gr.

Calificación: ****Cumple Especificación****

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

Libro:
Microbiología: MIC-55

Página(s):
259


Ana María Mikrobiólogo


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



Cliente: Farmacias Cruz Verde

BOLETIN DE ANÁLISIS
MATERIA PRIMA
Análisis N°:16-36105

Producto:	Formula SML 10% (S10%)	Fecha Recepción:	19/10/2016
Lote:	1	Fecha Inicio Análisis:	19/10/2016
Código:		Fecha Término Análisis:	26/10/2016
Proveedor:	N/A	Fecha Tiempo de Análisis:	7 Días
Cond. de almacenamiento:	NI	Cantidad recibida:	1 Botón x10g
Muestreado por:	Cecilia Lobos	Contra muestras:	N/A
Muestreado según POS:	NI	Fecha Manufactura:	23/09/2016
Identificación del cliente:	NI	Fecha vence o retest:	N/A

ANÁLISIS	METODO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Recuento Mesófilos aeróbicos	Mic - 01	Máximo 1000 ufc/gr.	<10 ufc/gr.
Recuento Hongos y levaduras	Mic - 02	Máximo 100 ufc/gr.	< 10 ufb/gr.
Investigación S. aureus	Mic = 03	Ausencia / gr.	Ausencia / gr.
Investigación P. Aeruginosa	Mic - 04	Ausencia / gr.	Ausencia / gr.
Investigación Salmonella Sp.	Mic - 05	Ausencia / gr.	Ausencia / gr.
Investigación E. Coli	Mic - 06	Ausencia / gr.	Ausencia / gr.

Calificación: ****Cumple Especificación****

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

Libro:
Microbiología: MIC-55

Página(s):
251


Juan Pablo Ibañez
Analista Microbiólogo


Juan P. I. Juan Pablo Ibañez P.
Gerente Control de Calidad
Y.D.T. Servicio Externo



Cliete: Farmacias Cruz Verde

BOLETIN DE ANÁLISIS

MATERIA PRIMA
Análisis N°:16-36106

Producto:	Formula SML 50% (S50%)	Fecha Recepción:	19/10/2016
Lote:	1	Fecha Inicio Análisis:	19/10/2016
Código:		Fecha Término Análisis:	26/10/2016
Proveedor:	NI	Fecha Tiempo de Análisis:	7 Días
Cond. de almacenamiento:	NI	Cantidad recibida:	1 frasco x30g
Muestreado por:	Cecilia Lobos	Contra muestras:	N/A
Muestreado según POS:	NI	Fecha Manufactura:	23/09/2016
Identificación del cliente:	NI	Fecha vence o retest:	N/A

ANÁLISIS	METODO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Recuento Mesófilos aeróbicos	Mic - 01	Máximo 1000 ufo/gr.	<10 ufo/gr.
Recuento Hongos y levaduras	Mic - 02	Máximo 100 ufo/gr.	< 10 ufo/gr.
Investigación S. aureus	Mic - 03	Ausencia / gr.	Ausencia / gr.
Investigación P. Aeruginosa	Mic - 04	Ausencia / gr.	Ausencia / gr.
Investigación Salmonella Sp.	Mic - 05	Ausencia / gr.	Ausencia / gr.
Investigación E. Coli	Mic - 06	Ausencia / gr.	Ausencia / gr.

Calificación: ****Cumple Especificación****

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

Libro: Microbiología MIC-55
Página(s): 251


Firma: Edgardo Jofre
Analista Microbiólogo


Firma QP: Juan Pablo Isa P.
Gerente control de Calidad
Y D.T. Servicio Externo



Cliente: Farmacias Cruz Verde

BOLETIN DE ANÁLISIS

MATERIA PRIMA
Análisis N°:16-36107

Producto:	Formula Polybase 30%	Fecha Recepción:	19/10/2016
Lote:	1	Fecha Inicio Análisis:	19/10/2016
Código:		Fecha Término Análisis:	26/10/2016
Proveedor:	NI	Fecha Tiempo de Análisis:	7 Días
Cond. de almacenamiento:	NI	Cantidad recibida:	30g
Muestreado por:	Cecilia Lobos	Contra muestras:	N/A
Muestreado según POS:	NI	Fecha Manufactura:	30/09/2016
Identificación del cliente:	NI	Fecha vence o retest:	N/A

ANÁLISIS	METODO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Recuento Mesófilos aerobicos	Mic - 01	Máximo 1000 ufc/gr.	<10 ufc/gr.
Recuento Hongos y levaduras	Mic - 02	Máximo 100 ufc/gr.	< 10 ufc/gr.
Investigación S. aureus	Mic - 03	Ausencia / gr.	Ausencia / gr.
Investigación P. Aeruginosa	Mic - 04	Ausencia / gr.	Ausencia / gr.
Investigación Salmonella Sp.	Mic - 05	Ausencia / gr.	Ausencia / gr.
Investigación E. Coli	Mic - 06	Ausencia / gr.	Ausencia / gr.

Calificación: ****Cumple Especificación****

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

Libro:
Microbiología: MIC-55

Página(s):
282


Cecilia Lobos
Analista Microbiólogo


Juan P. Isa P.
Gerente Control de Calidad
Y D.T. Servicio Externo

8.2 Anexo 02

ORDEN DE PRODUCCIÓN

		Serie (Rp):
FECHA DE ELABORACIÓN	NOMBRE PRODUCTO	CANTIDAD (g)
	<u>POLYBASE ADIMAX 30%</u>	

FASE	CÓDIGO	DESCRIPCIÓN	CANTIDAD (%)	CANT LOTE	PESAJE	N° LOTE
FC	X	Polybase Adimax®	30	X	X	X
FA	X	Glicerina	5	X	X	X
FA	X	Agua Destilada	95	X	X	X

Simbología: FC: Fase Concentrada FA: Fase Acuosa

Procedimiento de elaboración:

- 1) Limpiar área y materiales antes de la elaboración.
- 2) Pesar en recipiente de aluminio los componentes de la fase concentrada.
- 3) Pesar en otro recipiente de aluminio los componentes de la fase acuosa y agitar manualmente hasta obtener una mezcla homogénea.
- 4) Trasvasiar la fase concentrada a un recipiente plástico limpio y seco.
- 5) Incorporar lentamente la fase acuosa sobre la fase concentrada bajo agitación constante utilizando un agitador de hélice.
- 6) Rotular el recipiente indicando: Nombre del producto, Fecha y Rp de la elaboración.
- 7) Una vez que la base alcance la temperatura ambiente, llevar el preparado al área de control de calidad para su revisión junto a las planillas de elaboración y control de calidad.

Fecha Entrega	Preparador	Revisión

8.3 Anexo 03

CONTROL DE CALIDAD PRODUCTO TERMINADO

FECHA DE ELABORACIÓN	NOMBRE PRODUCTO	SERIE (Rp)
	<u>POLYBASE ADIMAX 30%</u>	

Control de Calidad	Especificaciones
pH	6-7
Color	Blanco amarillento
Homogeneidad	+++
Viscosidad	++
Apariencia	Crema
Etiquetado	Rp/nombre
Presentación final	Envase plástico cerrado

Simbología: +++: Alta ++: Moderada +: Leve