



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN-MANAGUA

FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
CARRERA: QUÍMICA FARMACEUTICA

MONOGRAFÍA PARA OPTAR AL TÍTULO DE LICENSIADA EN:
QUÍMICA FARMACÉUTICA

TÍTULO: ELABORACIÓN DE UNA CREMA CICATRIZANTE, UTILIZANDO COMO PRINCIPIO ACTIVO MIEL *APIS MELLÍFERA*, REALIZADA EN EL LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA, DEPARTAMENTO DE QUÍMICA, PABELLÓN 11, RECINTO RUBÉN DARÍO, UNAN MANAGUA, ABRIL 2017- NOVIEMBRE 2018

Autores:

Lic. Jasmina de los Ángeles Collado Urbina

Bra. Lisbeth del Carmen Cruz Gómez

Bra. Eleazir Margarita Miranda

Tutor:

Dra. Yanett .C. Mora Vargas

Managua, Noviembre 2018

2. Dedicatoria

Primeramente a Dios por darnos la existencia, salud y sabiduría para poder realizar esta tesis. También a la institución; por el apoyo brindado de los docentes quienes compartieron sus conocimientos así como en prestar las instalaciones del laboratorio, por ende se le deja esta investigación como referencia y aporte para futuras investigaciones. A los alumnos que necesiten de esta información para facilitar su aprendizaje sobre el tema.

Jasmina Collado, Lisbeth Cruz, Eleazir Miranda

3. Agradecimiento

Agradecemos a Dios por habernos permitido culminar de manera satisfactoria nuestros estudios.

También no podemos obviar a nuestros padres que con esfuerzo fueron construyendo el sueño, el día de ser profesionales.

A los docentes que hicieron posible lo que hace 5 años era un sueño, enseñándonos con amor, paciencia, por que compartieron sus conocimientos convirtiéndonos en lo que hoy somos, licenciados.

A todos y cada uno de nuestros compañeros que de una u otra forma nos brindaron su apoyo.

En especial a nuestra tutora Yaneth Mora que nos guio con sabiduría, que siempre aclaro nuestras dudas, ayudándonos en nuestras debilidades académicas cada vez que necesitábamos.

A la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua UNAN-Managua por confiarnos sus instalaciones de manera incondicional, por brindarnos docentes de calidad, capacitados no solo en lo profesional sino también instruidos en ética y una excelente moral. De verdad satisfecha con la misión, visión y valores de este prestigioso centro universitario que notoriamente se esfuerza en priorizar una educación superior de calidad.

Jasmina Collado, Lisbeth Cruz, Eleazir Miranda

4 Carta Aval del Tutor

La presente investigación se desarrolló en la modalidad de graduación de **monografía, elaborada por las** Bra. Lisbeth del Carmen Cruz Gómez, Bra. Eleazir Margarita Miranda y Lic. Jasmina de los Ángeles Collado Urbina, para optar al título de **Licenciadas en Química Farmacéutica**. En el desarrollo de la investigación se evidencia la creatividad e innovación de las autoras para desarrollar una crema utilizando como principio activo *Miel Apis Mellífera* , la cual no está formulada como una forma medicamentosa en Nicaragua.

Es meritorio reconocer el esfuerzo de las autoras las cuales demostraron ética, profesionalismo y entereza en el desarrollo de la investigación concluyendo satisfactoriamente.

Atentamente

Dra. .Yanett C. Mora Vargas

5. Resumen

Desde el principio de la humanidad existen las enfermedades, y una gran búsqueda de remedios para combatirlas, hoy se persigue obtener productos seguros, estables y eficaces; apoyados de avances científicos, tecnológicos y económicos. La industria farmacéutica asume tareas de investigación y producción de medicamentos con el fin de encontrar la cura más viable a cualquier enfermedad.

El presente trabajo tiene como objeto elaborar una crema cicatrizante utilizando como principio activo miel *APIS MELLÍFERA* para cicatrizar lesiones en la piel. Por tal razón se realizaron tres fórmulas con la finalidad de determinar la emulsión (crema) más estable, llevada a cabo en el laboratorio de tecnología farmacéutica; en donde se modificó las concentraciones en ambas fases, temperaturas empleadas, velocidad y tiempo durante su agitación. Para ello se aplicó el método inglés y así efectuar el procedimiento de preparación.

Por consiguiente se obtuvo los siguientes resultados: Una crema semisólida de aspecto amarillo tenue conferido por el activo, olor característico a miel con un pH ácido de 4.10; cuya acidez indica la actividad cicatrizante.

Palabras clave: Miel, cremas, fórmulas, elaboración.

ÍNDICE

CAPITULO 1.	1
1.1 Introducción	2
1.2. Planteamiento del problema	3
1.3 Justificación	4
1.4. Objetivos de la investigación	5
1.4.1. Objetivo general	5
1.4.2. Objetivos específicos	5
CAPITULO II	6
MARCO REFERENCIAL	7
2.1. Antecedentes	7
2.2. Marco conceptual	8
2.2.1. Miel	8
2.2.1.1 Composición de la Miel	8
2.2.1.2. Agua	8
2.2.1.3. Azúcar totales	8
2.2.1.4. Ácidos	8
2.2.1.5. Proteínas	9
2.2.1.6. Cenizas	9
2.2.1.7. Componentes Menores	9
2.2.1.8. Propiedades Curativas de la Miel	10
2.2.1.9. Mecanismo de Acción	10
2.2.2. Crema Farmacéutica	10
2.2.2.1. Característica de la Crema	11
2.2.2.2 Clasificación de la Crema	11
2.2.2.3 Según Naturaleza de Crema	11
2.2.2.4. Categoría de las Cremas	12
2.2.2.5. Componentes de Crema	12
2.2.3. Pruebas según R.T.C.A.11.03.47:07	14
2.2.4. Pruebas que se Realizan según Farmacopea USP 36/NF34	15
2.2.5. Preformulación	16
2.2.5.1. Descripción de Excipientes según Handbook	16
2.2.5.2. Parámetros de la Preformulación	20
2.2.6. Formulación	20
2.2.6.1. Consideraciones Previas en el Desarrollo de una Formulación	21
2.2.6.2. Consideraciones para Obtener Una buena Formulación	21
2.2.7. Preparación o Procedimiento según USP 36/Nf31	22
2.2.8. Método de Preparación en Emulsión	22
2.2.8.1. Método de Preparación	23

2.2.8.2. Método Inglés	23
2.2.8.3. Método Continental	23
2.2.9. Envasado	23
2.2.9.1. Envases Utilizados para Medicamentos	24
2.2.9.2. Etiquetado según R.T.C.A. 11.01.02:04	24
2.2.9.3. Información del Etiquetado	24
2.2.9.4. Etiquetado del Envase / Empaque secundario	25
2.3.Marco Legal	26
CAPITULO III	27
3.1 Diseño Metodológico	28
3.1.1 Descripción del ámbito de Estudio	28
3.1.2 Tipo de estudio	28
3.1.3 Criterios de Inclusión	28
3.1.3.1 Criterios de Exclusión	28
3.1.4 Variables y Operacionalización de las variables	28
3.1.4.1 Variable Independiente	28
3.1.4.2 Variable Dependiente	28
3.1.4.3 Operacionalización de las Variables	29
3.1.5 Material y Método	29
3.1.5.1 Equipo y Material	29
3.1.5.2 Procedimiento para la preparación de la crema	31
CAPITULO IV	32
4.1 Análisis y Discusión de los resultados	33
CAPITULO V	35
5.1 Conclusiones	36
5.2 Recomendaciones	37
5.3 Referencias y Bibliografías	38
5.4 Anexos	40

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1.1. Introducción

En la medicina natural se ha venido utilizando la miel la cual tiene un valor nutritivo y medicinal cuya evidencia de consumo aparece hace 6.000 años antes de Cristo y su uso como medicamento tiene unos 2.500 años antes de cristo por los sumerios en Mesopotamia, entre los usos médicos desde la antigüedad la miel ha servido en el cuidado de heridas, úlceras y otros. Basándose en los estudios científicos que confirman los beneficios de la miel (*Apis mellífera*) como tratamiento clínico, ha sido redescubierta por la medicina moderna, debido a sus importantes propiedades antibacterianas, antioxidantes, antiinflamatorias y cicatrizantes.

Por consiguiente, el objetivo del estudio es desarrollar una fórmula medicinal usando como principio activo miel *APIS MELLÍFERA*, debido que esta estimula los linfocitos y fagocitos induciendo a los marcadores moleculares a la reparación de tejidos y la activación de queratinocitos conllevando a la cicatrización en de la piel. Burlando, Cornara (2013), ésta formulación tiene como presentación una crema farmacéutica.

Por tanto, las cremas farmacéuticas son preparados semisólidos de uso tópico, constituida por una base en la que se disuelve o se dispersa uno o más principios activos; y pueden ser de origen natural o sintético. Para su preparación se puede utilizar excipientes adecuados como agente antimicrobiano, antioxidante, emulgente y espesante. En la clasificación de las cremas existen tres tipos Agua en aceite w/o, Aceite en agua o/w y las combinadas (o/w/ o), (w/o/w).

Por ende, este trabajo investigativo presenta la metodología para la elaboración de la crema cicatrizante, proponiendo utilizar la miel de abeja *APIS MELLÍFERA* como principio activo, esta crema se realizó en el laboratorio de tecnología farmacéutica UNAN-Managua, en donde se llevó a cabo ensayos pilotos para lograr obtener la crema; se tomaron en cuenta las características fisicoquímicas del principio activo y excipientes. Durante el proceso de elaboración se valoró parámetros que son críticos (temperatura, tiempo y velocidad de agitación) para obtener una crema homogénea y estable que pueda ser utilizada en el tratamiento para la cicatrización de lesiones en la piel (heridas, úlceras y quemaduras).

1.2 .Planteamiento del Problema

Los antiguos Egipcios, Asirios, Chinos, Griegos y romanos utilizaban la miel para tratar heridas que datan 1500 A.C. ya se aconsejaba tratar con miel las heridas, Hipócrates, en su obra "Consideraciones sobre el tratamiento de las heridas", recomienda curarlas con miel, de la misma forma la miel se usa empíricamente desde la antigüedad. Diferentes estudios científicos han confirmado que presenta un conjunto de propiedades que contribuyen significativamente en el proceso de cicatrización debido a su efecto anti-bacteriano, anti-oxidante anti-inflamatorio y Cicatrizante.

En Nicaragua, los médicos han aplicado la miel en úlceras. En los Hospitales como evidencia de esto se realizó una tesis titulada Evaluación Del Uso De Miel No Procesada Vs Miel Procesada En Pacientes Con Úlceras Varicosas De Miembros Inferiores en El Hospital Escuela Antonio Lenín Fonseca Octubre–Diciembre 2015 ; por Dra. Andrea José Fernández Quintana. MR Cirugía Plástica

En lo cual nos conlleva a realizar una forma farmacéutica usando la miel debido a que en Nicaragua aún no se ha desarrollado un tratamiento tópico para heridas, úlceras y quemaduras, Además de ser fácil acceso económico a la población nicaragüense.

Por consiguiente se realiza la siguiente pregunta ¿Qué formula es la más adecuada Para Elaborar una crema cicatrizante?

1.3. Justificación

Numerosos estudios han centrado su interés en demostrar que las propiedades biológicas y físicas de la miel le confieren una gran eficacia en el tratamiento de heridas. Su uso ofrece un tratamiento natural alternativo en la población que reduce el costo de los tratamientos modernos

Las evidencias sostienen que la miel tiene un efecto favorable sobre la regeneración de heridas, contribuyendo de manera significativa en el proceso de cicatrización no solo a través de su propiedad anti-oxidante, sino que también, a través de su capacidad anti-inflamatoria y de regulación de esta lo cual se puede evidenciar en la evaluación de la evolución local de la herida (Zbucnea).

Nuevas pruebas han argumentado a favor de la capacidad de la miel para interactuar con la compleja maquinaria celular y llevar a cabo la reparación de los tejidos. Se ha demostrado que la miel es capaz de promover la angiogénesis, granulación y epitelización, estimular linfocitos y fagocitos, (Burlando & Cornara, 2013).

Este estudio monográfico beneficia directamente a pacientes con problemas de regeneración de tejido en la piel, ofreciendo una crema farmacéutica, al paciente que tiene como función acelerar el proceso de cicatrización en la piel, así se estaría brindando una mejoría en su salud, siendo este de accesibilidad económica.

También se Pretende que esta Tesis Monográfica pueda ser usada como antecedentes a personas o estudiantes que tenga interés en cuanto a estudios de preformulación, formulación y elaboración de cremas ya sea con activo de miel u otros.

1.4 .Objetivos de la investigación

1.4.1. Objetivo General:

Elaborar una crema cicatrizante utilizando como principio activo miel Apis Mellífera, realizada en el laboratorio de Tecnología, Departamento de Química, pabellón 11, Recinto Rubén Darío, UNAN Managua, Abril 2017-Noviembre 2018.

1.4.2. Objetivos Específicos

- 1- Formular cuali-cuantitativamente la crema cicatrizante utilizando miel Apís Mellífera.
- 2-Aplicar el Método Inglés en la elaboración de la crema Cicatrizante.
- 3-Establecer la temperatura y agitación adecuada, en el proceso de elaboración de la crema.
- 4- Realizar en el producto terminado las características organolépticas (apariencia, color, olor) y el pH.

CAPITULO II

MARCO REFERENCIAL

2.1. Antecedentes

1-Evaluación Del Uso De Miel No Procesada Vs Miel Procesada En Pacientes Con Úlceras Varicosas De Miembros Inferiores En El Hospital Escuela Antonio Lenín Fonseca Octubre–Diciembre 2015. Dra. Andrea José Fernández Quintana. Los resultados de éste estudio fueron:

A partir de la tercera semana de tratamiento y de forma progresiva hasta finalizar el estudio hay evidencia de granulación, epitelización y reducción del diámetro con ambas terapias.

La presencia de reacciones adversas (Dermatitis) no fue significativa en ambas terapias ya que no se logró establecer asociación entre exposición y enfermedad.

2 -Uso de miel no procesada para la curación de úlceras por presión: un ensayo clínico aleatorio, doble ciego de eficacia y seguridad, en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, 2014. Realizada por la Dra. Haydee María Fuentes Castillo.

Se observó mejoría clínica evidente en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento con miel, con una reducción del tiempo de eliminación de fetidez, reducción del exudado y aparición del tejido de granulación, en al menos un 50% del tiempo en comparación con el grupo de ácido acético.

Favorece la esterilización de las heridas debido a sus actividades antiinflamatorias y antioxidantes que la hacen propensas para su uso en la curación de las heridas.

2.2. Marco conceptual

A continuación se aborda los aportes científicos de la Miel que describen su utilidad para la cicatrización en la piel.

2.2.1. Miel

Es una sustancia dulce natural producida por las abejas a partir del néctar de las Flores o de otras partes vivas de la planta y de las secreciones de insectos, que las abejas recogen, transforman, combinan con sustancias específicas propias y almacenan en panales; de los cuales se extrae el producto sin ninguna adición de otras sustancias.

2.2.1.1 Composición de la miel de abeja

“La miel varía en sus características físicas y químicas, de acuerdo con la flor de donde procede; si a esto le agregamos que en los trópicos son muy raros los casos en que predomina una sola flor, tenemos que las variantes pueden ser incalculables. No obstante éstas tienen lugar dentro de estrechos límites”.

2.2.1.2. Agua

El contenido de agua es sin duda una de las características más importantes porque influye en el peso específico, en la viscosidad, en el sabor y condiciona por ello la conservación, la palatabilidad y en definitiva el valor comercial.

2.2.1.3 Azúcares totales

Los azúcares representan del 95% al 99% de la materia seca de la miel (80–82% del total). Los dos monosacáridos glucosa y fructosa constituyen el 85–95% de los azúcares totales; en la mayor parte de las mieles la fructosa predomina sobre la glucosa. El contenido de sacarosa es generalmente inferior al 3%, mientras los disacáridos reductores (de los que la maltosa es el principal componente) oscilan alrededor del 7%. Los polisacáridos superiores juegan por su magnitud un papel insignificante, pero son interesantes porque atestiguan las transformaciones ocurridas.

2.2.1.4 Ácidos

Todas las mieles tienen reacción ácida debido a la presencia de ácidos orgánicos (algunos volátiles), ácidos inorgánicos (clorhídrico y fosfórico), etc.

El componente más importante es el ácido glucónico, que se forma de la glucosa por acción enzimática. El origen de los demás ácidos es todavía incierto; parece en todo caso que algunos proceden del néctar o del mielato (esta última quiere decir de las excreciones de los insectos) y que otros se forman por procesos enzimáticos y fermentativos. Los ácidos contribuyen a otorgar

aroma, si bien en el sabor, la acidez no llega a ser advertida por estar enmascarada por el dulzor de los azúcares.

Se considera un total de ácidos de 0.57% que involucra los ácidos glucónico, cítrico, málico, succínico, fórmico, entre otros.

2.2.1.5 Proteínas

Son componentes escasamente representados y su presencia está ligada, al menos en parte, a los granos de polen que se encuentran en la miel.

Este 0.26% de proteínas está compuesto de aminoácidos como ácido glutámico, alanina, arginina, glicina, leucina, isoleucina, ácido aspártico, valina, histidina y lisina.

2.2.1.6. Cenizas

Su contenido, siempre más bien modesto, varía notablemente con relación al origen botánico, a las condiciones edáficas - climáticas y a las técnicas de extracción. El elemento dominante es potasio seguido del cloro, azufre, sodio, calcio, fósforo, magnesio, manganeso, silicio, hierro y cobre. Todos estos conforman el 0.17% de cenizas en promedio.

2.2.1.7. Componentes menores

Como todas las sustancias naturales, la miel contiene una extrema variedad de componentes orgánicos, de algunos de los cuales no se conoce aún la naturaleza. Se sabe, por ejemplo, que las sustancias responsables del aroma son numerosas, pero sólo unas pocas han sido identificadas.

Acaba de atribuirse una gran importancia a los componentes volátiles, representados sobre todo por alcoholes, aldehídos, cetonas, éteres.

La miel contiene enzimas, tanto de origen vegetal como animal; las más importantes son la diastasa o amilasa (hidroliza el almidón en glucosa) y la invertasa o sacarosa (hidroliza la sacarosa en glucosa); ambas son inestables al calor (sobre todo la invertasa) y se deterioran con el tiempo. Existe también una glucosidasa (que transforma la glucosa en ácido glucónico), una catalasa y una fosfatasa.

Las vitaminas hidrosolubles están presentes en cantidades mínimas y parece que provienen esencialmente del polen. Otros componentes son las sustancias coloidales y los pigmentos, que revisten en general un interés insignificante que en conjunto todos estos componentes menores forman el 2.21% del total.

2.2.1.8. Propiedades curativas de la miel

Se encuentra su acción anti fúngica, antibacteriana, desodorante, desbridante, antiinflamatoria, antioxidante, su pH ácido.

En cuanto a sus propiedades anti fúngicas y antibacterianas, se ha demostrado que es eficaz frente al menos 60 especies de bacterias diferentes incluyendo aerobias y anaerobias, gram-negativas y gram-positivas además de algunos hongos, por lo que se ha demostrado su eficacia frente a *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococci* negativo y *Candida albicans*, entre otros.

De forma habitual, los nutrientes se ven disminuidos en las heridas debido a la deficiente circulación que se produce en la zona, por lo que la miel tiene la capacidad de proporcionar varios de esos nutrientes como pueden ser aminoácidos, minerales o vitaminas, también cuenta con poder desbridante e inhibidor del biofilm, al tener la capacidad de adentrarse dentro de la estructura del biofilm bacteriano y alterarlo cuando ya está presente o inhibir su formación (Tiene propiedades desodorantes, por lo que el posible olor que se desprenda de las heridas se ve reducido o eliminado).

Su uso también tiene la capacidad de regular la producción excesiva de colágeno, por lo que la aparición de cicatrices e hipertrofias se ve disminuida. Además de todas estas propiedades beneficiosas, la miel es capaz de reducir el dolor de las heridas durante su tratamiento.

2.2.1.9. Mecanismo de acción:

Su carga glucémica se considera uno de sus mejores agentes antibacterianos, ya que la acción osmótica de los azúcares priva a las células bacterianas del medio que necesitan. La alta osmolaridad con la que cuenta la miel favorece la creación de un medio húmedo, facilitando la aparición de tejido de granulación y epitelización, rehidratando los tejidos desvitalizados, además de favorecer la formación de nuevos vasos sanguíneos.

El pH ácido de la miel la convierte en un tratamiento ideal para disminuir el pH elevadamente alcalino de las heridas, favoreciendo así su curación. *Et al.* Majtan, Bohova, Horniackova, (2012).

Considerando que la miel es un excelente cicatrizante se elabora un producto semisólido denominado crema, por lo cual se deben abordar datos importantes que sustenten el conocimiento de este tipo de emulsión para que facilite el proceso de su elaboración.

2.2.2. Crema Farmacéutica

Las cremas son un preparado semisólido para el tratamiento tópico que contiene el o los principios activos o aditivos necesarios. En su composición hay dos fases una fase compuesta de agua y una de aceite lo que la hace diferente de un ungüento o pomada. Estos preparados suelen

ser multifase siempre contienen una fase lipófila y otra fase hidrófila, afirman ; Jover y García (2004) .

Las cremas son consideradas sistemas dispersos heterogéneos o emulsiones de dos fases inmiscibles (interna y externa) ambas líquidas, estabilizadas mediante la adición de emulgentes adecuados, esta forma farmacéutica la clasifica como una emulsión consistente afirman.; *Et al.* Lozano, Córdoba y Córdoba (2012)

2.2.2.1. Características de las cremas

- Las cremas deben caracterizarse por presentar:
- Buena tolerancia en la piel, para que no cause irritación o sensibilización.
- Facilidad para transferir rápidamente a la piel las sustancias activas.
- Caracteres organolépticos agradables al consumidor (color, olor, textura).
- Estabilidad con el medio ambiente para que pueda conservarse.
- Invariabilidad del principio activo, es decir compatibilidad física y química entre los ingredientes y al material de almacenamiento.
- Consistencia conveniente para que pueda ser extendida fácilmente sobre la piel.
- Capacidad para incorporar sustancias solubles en agua y en aceite.

2.2.2.2. Clasificación de las cremas:

Las cremas, por lo general, se describen como no lavables o lavables, lo que refleja el hecho de que una emulsión con una fase externa acuosa continua es más fácil de eliminar que una con fase externa no acuosa (emulsión de agua en aceite). Cuando el término "crema" se usa sin calificación, generalmente se refiere a un producto lavable con agua. USP 36, <1151>, 952.

2.2.2.3 Según la naturaleza de cremas.

Hidrófobas (Emulsiones W/O). La fase continua o externa es lipofílica debido a la presencia en su composición de tenso activos tipo W/O. En general, este tipo se usa para administración intramuscular y tópica.

Hidrófilas (Emulsiones O/W). La fase externa es de naturaleza acuosa debido a la presencia en su composición de tenso activos tipo O/W, tales como jabones sódicos o de alcoholes grasos sulfatados y polisorbatos. Usadas para vías de administración oral e intravenosa.

También se pueden formar emulsiones múltiples:

Emulsión A/O/A: Se pueden encerrar varias gotas de agua en gotas de aceite de mayor tamaño que a su vez se dispersan en agua.

Emulsión O/A/O: Signo contrario a la anterior.

Las emulsiones múltiples se pueden utilizar para la administración de fármacos de acción retardada. Cuando el tamaño de los glóbulos es muy reducido, de 1 mm hasta 1 nm (tamaño coloidal), la emulsión resultante se denomina microemulsión. Lozano *et al.*, (2012).

2.2.2.4. Categorías de las cremas.

Los medicamentos de aplicación tópica se dividen en dos categorías generales:

Medicamentos que se aplican para generar una acción local y los que se aplican para conseguir efectos sistémicos después de su absorción a través de la piel en el torrente sanguíneo. La acción localizada puede presentarse en la superficie del sitio de aplicación (p.ej., estrato córneo, epitelio ocular), en los tejidos subyacentes (p. ej., epidermis y/o dermis) y en tejidos subcutáneos (p.ej., músculo o articulación). USP 36<3>, 38.

2.2.2.5. Componentes de la crema:

Principio activo: sustancia dotada de un efecto farmacológico específico o que sin poseer actividad, al ser administrado en el organismo la adquiere luego que sufren cambios en su estructura química.

Excipiente o vehículo: Sustancia libre de acción farmacológica a la concentración utilizada, que determina o modifica la consistencia, forma, volumen y/o propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas de las preparaciones farmacéuticas. Un mismo excipiente puede tener una o más funciones. (RTCA 11.01.02:04).

La selección de excipientes es vital en el diseño de una forma farmacéutica de calidad. Los excipientes y su concentración en la formulación no sólo son seleccionados basándose en su funcionalidad, sino también en la compatibilidad entre el principio activo. Suelen realizarse estudios de compatibilidad conducidos principalmente para predecir una incompatibilidad potencial del principio activo en la forma farmacéutica final. Estos estudios también proveen una justificación para la selección de excipientes y su concentración en la formulación. (Qiu, 2009).

Conservantes: Son sustancias que prolongan la vida útil, protegiéndolos frente al deterioro causado por frente al deterioro causado por microorganismos.

Emulgentes: Son tensio activos llamados también emulgentes empleados en la formulación de emulsiones.

Acción del emulgente: Cuando se agitan juntos dos líquidos inmiscibles, se forma una emulsión pasajera.

La subdivisión de una fase en pequeños glóbulos es una situación termodinámicamente inestable, y, por lo tanto, las pequeñas gotas tenderán a unirse, y con ello producir la separación de las fases para evitar este proceso de separación de las fases es necesario añadir un agente tenso activo a la superficie de contacto de los glóbulos, de manera que modifique, disminuya, la tensión superficial entre las fases acuosa y oleosa, de forma que facilite el proceso de emulsificación y aumente la estabilidad.

Mecanismo de acción de los Emulgentes:

Los emulgentes ayudan a estabilizar la emulsión por uno o varios de los siguientes mecanismos.

Formación de una barrera mecánica El agente emulsionante puede formar una barrera de separación entre las gotitas de la fase dispersa y la fase continua. Se distinguen tres barreras de separación:

-Coloides hidrófilos. Estos materiales, que en general muestran poca actividad superficial, se adsorben en la superficie de contacto aceite-agua formando multicapas. Estas son generalmente resistentes a la ruptura y forman una barrera que impide la fusión de las gotitas. Además en algunos casos, estas sustancias también se pueden ionizar, aumentando la repulsión electrostática y, por lo tanto, la resistencia a la fusión de las gotitas.

-Películas de superficie de contacto. En este caso, la barrera de separación está formada por un agente tenso activo que forma una única capa de separación. Normalmente el tenso activo suele ser una mezcla de varios componentes, uno liposoluble y otro hidrosoluble, que se disuelven por separado en las fases correspondientes y al mezclarlos forman un complejo en la superficie de contacto. También se usan ceras emulsificantes compuestas por mezclas de los componentes. Si los agentes emulsificantes son iónicos, aparte del efecto de barrera, se producirá un efecto emulsificantes debido a las repulsiones electrostáticas. Y en cualquier caso, si el emulsificantes es no iónico, se estabiliza el sistema gracias a un efecto estérico.

-Estabilización por efecto estérico: En este caso se emplean emulgentes no iónicos que impiden el acercamiento de las gotitas de la fase dispersa, normalmente a una distancia no inferior al doble del tamaño de la capa formada en la superficie de estas, impidiendo de esta manera la posibilidad de coagulación de la fase. Se dice que es un efecto de origen entálpico generado por cadenas poliméricas hidratadas.

Estabilización electrostática: Cuando hay cargas se produce una repulsión electrostática entre las superficies de las gotas de la fase dispersa, y con ello se impide su acercamiento y colisión, lo que protege contra la coalescencia de las gotitas.

Modificación de la tensión superficial: La disminución de la tensión superficial ayuda a mantener la emulsión. Lozano *et al.*, (2012).

Formación de la emulsión:

Si dos líquidos inmiscibles, como el aceite (fase oleosa,) y el agua (fase acuosa,) y un agente emulsificantes se agitan juntos, se rompen en gotas y se forma una mezcla inestable de un sistema A/O y otro O/A.

Uno de los dos, aceite o agua, tendrá mayor tendencia a unirse nuevamente y será el que finalmente forme la fase externa de la emulsión. Lozano *et al.*, (2012).

Factores que determinan la emulsión resultante A/O o O/A :

1. Proporción en la que se mezclen las dos fases. La fase que se encuentre en mayor cantidad tenderá a formar la fase continua.

2. Tensión superficial entre los líquidos.

El factor más importante es la tensión superficial, producida entre las dos fases por la adsorción del emulsificantes sobre la superficie de contacto entre las dos fases. En términos generales, son las características polares o no polares del agente emulsificantes lo que más contribuye al tipo de emulsión que se forma. Esta observación experimental viene resumida en la regla de Bancroft:

«La fase externa, continua, es aquella en la que es más soluble el emulgente». De esta forma, los sistemas iónicos que son más solubles en agua tienden a formar emulsiones O/A, mientras que sistemas emulgentes no iónicos o poco disociados tienden a formar emulsiones del tipo A/O. Además, como la protección contra la coalescencia es mayor cuando la barrera de protección en la superficie de las gotitas está formada por un emulgente polar, la cantidad de fase dispersa en las emulsiones de tipo O/A puede ser superior al 50%, mientras que para las emulsiones A/O este limite es inferior, ya que suelen estar compuestas por emulgentes no polares. Lozano *et al.*, (2012).

2.2.3. Pruebas que se realizan a las cremas según RTCA 11.03.47:07

- Características organolépticas
- Llenado mínimo
- pH
- Identificación de (los) principio(s) activo(s)
- Valoración
- Potencia o concentración del (o los) principio(s) activo(s)
- Impurezas: productos de degradación o sustancias relacionadas
- Recuento microbiano

Reglamento Técnico Centroamericano. 11.03.47:07. Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Verificación de la Calidad.

2.2.4 Pruebas que se realizan según la Farmacopea USP 36/NF 34

Descripción: Se debe proporcionar una descripción cualitativa del medicamento. Los criterios de aceptación deben incluir el aspecto final aceptable de la forma farmacéutica terminada y del envase.

Identificación: Las pruebas de identificación deben establecer la identidad del o los fármacos presentes y deben distinguir entre compuestos con estructuras estrechamente relacionadas que pudieran estar presentes.

Uniformidad de Unidades de Dosificación: Esta prueba se aplica a las formas farmacéuticas en envases unitarios.

Contenido de Agua: Cuando resulte apropiado, se debe incluir una prueba de contenido de agua. Esta prueba por lo general depende de la formulación. Por lo tanto, no se incluye en la monografía oficial del medicamento, pero forma parte de la especificación del fabricante para el producto.

Examen Microbiológico de Productos No Estériles: Las Pruebas de Microorganismos Específicos, a menos que se haya demostrado que la formulación posee por sí misma propiedades antimicrobianas.

Contenido de Antioxidantes: Si el medicamento contiene antioxidantes, se deben establecer pruebas para determinar su contenido, a menos que se pueda detectar su degradación por oxidación empleando otro método de prueba, como por ejemplo, una prueba de impurezas. Se deben establecer criterios de aceptación para el contenido de antioxidantes. Dichos criterios deben basarse en los niveles de antioxidante necesarios para mantener la estabilidad del producto durante todas las etapas de su uso y vida útil propuestos.

pH: Cuando corresponda, el pH de los medicamentos de aplicación tópica deberá analizarse al momento de liberar la partida y en los tiempos de muestreo de estabilidad designados para el monitoreo entre partidas. Algunos medicamentos de aplicación tópica contienen cantidades muy limitadas de agua o fase acuosa, por lo que no se requiere la medición de su pH.

Viscosidad: La viscosidad es la propiedad de un fluido que ofrece resistencia al movimiento relativo de sus moléculas, así de este modo la pérdida de energía que éste presenta debido a la fricción entre sus partículas es consecuencia de la viscosidad. Para medirla, se usa un viscosímetro.

Esta prueba por lo general depende de la formulación. Por lo tanto, no se incluye en la monografía oficial del medicamento, pero forma parte de la especificación del fabricante para éste.

Enterados ya de lo abordado en la crema o emulsión farmacéutica se evalúa los siguientes componentes que a continuación se describirán para determinar las concentraciones óptimas logrando obtener un producto estable, con las características esperadas.

2.2.5 .Preformulación

La preformulación se define como la caracterización fisicoquímica del principio activo sólido y de las propiedades del compuesto en disolución, si bien Akers, en 1976, definió las pruebas de preformulación como todos los estudios realizados a un nuevo compuesto con el fin de producir información útil para la posterior formulación de una forma estable y biofarmaceuticamente adecuada de dosificación del medicamento. *et al.*, Lozano (2012).

Las actividades de preformulación van desde la identificación de los agentes activos descubiertos, hasta la caracterización de las propiedades fisicoquímicas y tecnológicas necesarias para el diseño de las formas farmacéuticas. Los estudios de preformulación pueden resultar muy útiles para predecir posibles problemas de formulación, e identificar los métodos más apropiados en la tecnología de las formas farmacéuticas (Aulton, 2004).

El propósito de la preformulación es determinar experimentalmente todas las variables necesarias para desarrollar una fórmula y procesos óptimos para la manufactura de una forma farmacéutica. Una gran cantidad de pruebas físicas, químicas, de estabilidad, entre otras deben ser realizadas antes de establecer la formulación final. Llera (2009).

En resumen, aporta la información necesaria para facilitar el desarrollo de nuevos medicamentos y preparados farmacéuticos eficaces y seguros.

2.2.5.1.Descripción de los excipientes que se usaron para la preformulación según Handbook Of Pharmaceutical Excipients.

De esta forma se predice como actúan los componentes y las posibles complicaciones que pueden presentar en el proceso del producto

Metilparbeno

Descripción El metilparabeno se presenta como cristales incoloros o como un polvo cristalino blanco. Es inodoro o casi inodoro y tiene un ligero sabor a quemado.

Categoría funcional

Conservante antimicrobiano.

Solubilidad del metilparabeno en diversos solventes.

Solubilidad en solvente a 25 °C a menos que se indique lo contrario

Etanol 1 en 2
Etanol (95%) 1 en 3
Etanol (50%) 1 en 6
Éter 1 en 10
Glicerina 1 en 60
Aceite mineral Maní prácticamente insoluble
Aceite 1 en 200
Propilenglicol 1 en 5
Agua 1 en 400
1 en 50 a 50° C
1 en 30 a 80° C

Aplicaciones en formulación o tecnología farmacéutica:

Se usa ampliamente como conservante antimicrobiano en cosméticos, productos alimenticios y formulaciones farmacéuticas.

Es efectivo en un amplio rango de pH y tienen un amplio espectro de actividad antimicrobiana, aunque son más efectivos contra las levaduras y los mohos. Se usa frecuentemente una mezcla de parabenos para proporcionar una conservación efectiva.

Concentración para uso en preparaciones tópicas 0.02–0.3%

Incompatibilidades: La actividad antimicrobiana se reduce considerablemente en presencia de surfactantes no iónicos, como el polisorbato 80, con otras sustancias, como bentonita, trisilicato de magnesio, talco, tragacanto, alginato de sodio, aceites esenciales, sorbitol, andatropina. También reacciona con varios azúcares y alcoholes relacionados. Se decolora en presencia de hierro y está sujeto a la hidrólisis por álcalis débiles y ácidos fuertes.

Agua purificada

Descripción: El término "agua" se utiliza para describir el agua potable que se extrae directamente del suministro público y es adecuada para el consumo. El agua utilizada en la industria farmacéutica y las disciplinas relacionadas se clasifica como agua purificada, estéril. Para la mayoría de las aplicaciones farmacéuticas, el agua potable se purifica mediante destilación, tratamiento de intercambio iónico, ósmosis inversa (RO) o algún otro proceso adecuado para producir "agua purificada".

Categoría funcional: solvente.

Aplicaciones en Formulación Farmacéutica o Tecnología:

El agua es ampliamente utilizada como material, ingrediente y disolvente en el procesamiento, formulación y fabricación de productos farmacéuticos, ingredientes farmacéuticos activos (API) y productos intermedios, y reactivos analíticos.

Incompatibilidades: Puede reaccionar violentamente con metales alcalinos y óxidos, como el óxido de calcio y el óxido de magnesio, también reacciona con sales anhidras para formar hidratos de varias composiciones y con ciertos materiales orgánicos y carburo de calcio.

Cera lanette O

Descripción: Masa cérea, placas, escamas o gránulos blanco o amarillo pálido. Prácticamente insoluble en agua, soluble en etanol al 96% y petróleo ligero, y miscible (fundido), en aceites grasos, parafina líquida, y lanolina fundida.

Punto de fusión: 49-56°C.

Produce emulsiones tanto O/W como W/O. Se utiliza en cremas, ungüentos y otras preparaciones farmacéuticas tópicas y orales, como agente viscosizante y estabilizante de emulsiones.

Concentración de uso en cremas 1-15%.

La cera Lanette O puede originar reacciones de hipersensibilidad.

Incompatibilidades: Tensioactivos catiónicos y otros compuestos catiónicos, electrolitos fuertes (sales de metales polivalentes como aluminio, plomo, estaño y cinc), tioglicolatos, y con ácidos a pH inferior a 2,5.

Observaciones: No usar envases de hierro para calentar el producto. Los recipientes de acero inoxidable son adecuados.

Conservación: En envases bien cerrados. Proteger de la luz.

Cera Blanca

Descripción: Es una cera virgen que se obtiene por blanqueo de la cera amarilla de las abejas (*Apis mellifera* y *Apis lingustica*) con agentes oxidantes.

Datos Físico-Químicos: Trozos o láminas de color blanco o blanco amarillento, translúcidas y finas, olor céreo y no rancio.

Prácticamente insoluble en agua y parcialmente insoluble en etanol al 90%, soluble en aceites.

Punto de fusión: 61 – 65 °C.

Contiene un 70 – 75 % de ésteres de alcoholes de cadena lineal C₂₄ a C₃₆ (pares) con ácidos de cadena lineal de hasta C₃₆ así como hidroxiacidos C₁₈. El componente mayoritario es el palmitato de miricilo. También contiene ácidos libres, carbohidratos, alcoholes grasos libres, y ésteres esteáricos de ácidos grasos.

Propiedades y usos: Se trata de un agente de consistencia para cremas, pomadas, y de estabilizador de emulsiones W/O, ya que puede incorporar agua en su estructura. En general sobre la piel posee una acción protectora, emoliente, y antiinflamatoria, calmando el ardor y el prurito producido por sustancias e impidiendo la desecación de la capa córnea al formar una capa más o menos impermeable que retarda la evaporación del agua, quedando la piel más blanda y flexible.

Incompatibilidades: Sustancias oxidantes.

Conservación: En envases bien cerrados. Proteger de la luz.

Handbook Of Pharmaceutical Excipients. Sixth Edition.2009.

Aceites Esenciales:

Los aceites esenciales es la fracción volátil, responsables del aroma de las plantas, son mezclas complejas constituidas por diferentes tipos de compuestos orgánicos, Se evaporan por exposición al aire a temperatura. Generalmente son insolubles en agua. Los aceites tienen como función humectante de la piel y son efectivos como regeneradores celulares. Plazas, E. (2011).

Miel

Según la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura, la Alimentación y la Organización Mundial de la Salud (FAO/WHO, 2001), se entenderá por miel la sustancia dulce natural producida por las abejas obreras, a partir del néctar de las flores o de exudaciones de otras partes vivas de las flores o presentes en ellas, que las abejas recogen, transforman y combinan con sustancias específicas propias, las que almacenan y dejan en los panales para que madure.

2.2.5.2. Parámetros de la preformulación

Características organolépticas: Según RTCA 11.03.47:07 son características que se confieren a las formas farmacéuticas tales como forma, color, olor, sabor, homogeneidad, textura u otros; los cuales se determinan a través de los sentidos.

También se define como descripción de la sustancia o componentes químicos, naturales u otros, dentro estas terminologías descriptivas de estas propiedades físicas son colores, sabores y olores reflejados en el principio activo y excipientes.

Solubilidad: Es una función de la estructura química de cada molécula es de gran importancia conocer las características de solubilidad de la molécula especialmente en sistema acuoso porque condicionara la respuesta terapéutica.

Punto de fusión: Termodinámicamente se define como la Temperatura a la cual las fases sólidas y líquidas están en equilibrio, posee un valor definido y depende de la presión externa.

Estabilidad del principio activo: Los estudios de estabilidad al principio activo es la estrategia de desarrollo, su objetivo es conocer lo interno de la molécula estableciendo vías de degradación y posibles mecanismos de degradación, la información suministrada sirve para definir las condiciones de almacenamiento

2.2.6 Formulación:

Para poder establecer una formulación adecuada es necesario contar con toda la información posible del principio activo el cual incluye estudios químicos, físicos y farmacéuticos hechos durante la preformulación (Herrera, 2011).

En esta etapa se elaboran matrices de diseño, mediante las cuales se dan diferentes formulaciones para elegir cual es la más conveniente. Al final se evalúan diferentes combinaciones del principio activo con los excipientes (Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005).

Desarrollo de una formulación

Durante esta etapa, los especialistas en desarrollo farmacéutico intentarán diversas formulaciones farmacéuticas y procesos de forma seleccionada, hasta llegar a la fabricación a nivel piloto considerado:

Selección de componentes en base a las características del principio activo y excipientes.

Definición del proceso o método de fabricación, secuencia de adición de los componentes y definición de condiciones del proceso.

Definición de especificaciones como producto en proceso y producto terminado.

Estabilidad del medicamento en diversos materiales de empaque tomando en cuenta la compatibilidad con el oxígeno, humedad o sensibilidad a la luz y cualquier otro fenómeno que pudiera considerarse cuando se diseña el empaque (Martínez, 2004).

Formulación según USP 36 / NF 31

Este tipo de forma farmacéutica según la USP 36 / NF 31 Se puede formular a partir de una variedad de aceites, minerales, vegetales, alcoholes grasos, ácidos grasos y ésteres grasos. Los

excipientes sólidos se funden en el momento de la preparación. Por lo general, requieren la adición de conservantes, a menos que se preparen magistralmente inmediatamente antes de su uso y estén destinadas para su uso en un periodo relativamente corto. USP 36<1151>,95

2.2.6.1 Consideraciones previas en el desarrollo de una formulación

- Mecanismo de acción.
- Nuevas forma de liberación controlada, para optimizar la eficacia
- La duración del medicamento
- El efecto terapéutico deseado
- Reacciones adversas
- Fácil Administración

2.2.6.2. Consideraciones para obtener una buena formulación.

El producto debe ser homogéneo, por lo menos desde la agitación del envase hasta la extracción de la cantidad requerida.

Si hay que aumentar la viscosidad para que disminuya la velocidad de sedimentación de las partículas esta viscosidad resultante no puede ser tan elevada que haga que la extracción del envase y la transferencia al lugar de aplicación sean difíciles. Cualquier partícula suspendida debe ser pequeña y de tamaño uniforme para que el producto sea homogéneo y no presente textura arenosa. *et al.*, Lozano (2005)

Periodo de validez del medicamento: Es el tiempo de vida que tiene el principio activo dentro de la forma farmacéutica para asegurar una acción terapéutica.

Tiempo de vida: Expresa o mide la estabilidad química del principio activo en formas farmacéutica. En el cual la revista *Apetecer Zeitung* del 22.05.88 del colegio oficial farmacéutico de Barcelona, publican que varias formulaciones sin periodo de validez, se recomienda un plazo de validez en algunas fórmulas citadas, en este caso es de interés cremas farmacéuticas.

- cremas en tarro con conservantes....3 meses.
- cremas en tubos con conservantes 1 año.

2.2.7.Preparación o procedimiento según USP 36 / NF 31

Es necesario conocer en que consiste la preparación de esta forma farmacéutica para llevarla a cabo en el proceso.

La preparación a menudo implica la separación de los componentes de la fórmula en dos porciones: lípida y acuosa. La porción lípida contiene todos los componentes insolubles en agua, mientras que la porción acuosa contiene los componentes solubles en agua. Ambas fases se calientan a una temperatura por encima del punto de fusión del componente, con el punto de fusión más alto. Posteriormente, las fases se mezclan y la mezcla se revuelve hasta que alcance la temperatura ambiente. Por lo general, el mezclado continúa durante el proceso de enfriamiento para promover la uniformidad. Tradicionalmente, la fase acuosa se agrega a la fase lípida, aunque se han obtenido resultados comparables usando el procedimiento inverso. Se puede emplear homogenización de alto corte para mejorar la estabilidad física de la forma farmacéutica resultante.

USP 36<1151>, 953

2.2.8.Método de Preparación en Emulsiones según el Manual de Tecnología Farmacéutica

En la preparación de emulsiones se utilizan diferentes métodos dependiendo del tipo de sistema y de la escala de fabricación:

Método continuo simple de mezcla directa de las dos fases.

Métodos directos donde se va añadiendo poco a poco la fase interna sobre la externa.

Método indirecto o por inversión de fases. Normalmente, en emulsiones de aceite en agua se puede preparar la fase oleosa e ir añadiendo poco a poco la fase acuosa hasta que se invierte el signo de la emulsión para obtener el producto deseado.

En cuanto a la energía necesaria para la formación de la emulsión, se puede aportar de diferentes maneras: agitación mecánica, calor, presión, ultrasonidos o electricidad. La intensidad de la misma dependerá de cada producto. En cuanto a la producción de las diferentes fases, se tiene en cuenta los componentes de la crema o emulsión: principio activo, fase oleosa, fase acuosa y emulgente, entre otros. Con los componentes hidrosolubles de la formulación se forma la fase acuosa, y con los liposolubles, la oleosa:

Fase oleosa. Los componentes de la fase oleosa pueden ser líquidos a temperatura ambiente o pueden tener una consistencia sólida o semisólida, en cuyo caso se requiere aporte de calor para su fusión, que a nivel de formulación magistral se realiza a baño maría. Con el fin de evitar sobrecalentamiento, se comienza fundiendo el ingrediente de mayor punto de fusión y se van adicionando los demás componentes en orden inverso a sus puntos de fusión, todo ello con una

agitación moderada. De esta forma se requiere cada vez menor temperatura para mantener la mezcla fluida.

Fase acuosa. Esta fase se calienta a la temperatura final de la fase oleosa, también bajo agitación moderada, y cuando la disolución es completa se mezclan las dos fases y se agita hasta su enfriamiento.

La velocidad de adición, duración, velocidad de agitación y tipo de agitación dependerán de las características de cada formulación.

En todo este proceso se usa homogeneizadores, mezcladores, agitadores de turbina y hélice, entre otros.

2.2.8.1.Método de preparacion de la cremas.

2.2.8.2.Método Inglés

En el inglés se agrega la fase oleosa, en pequeñas proporciones a la fase acuosa, agitando continuamente.

2.2.8.3.Método Continental.

En el continental se agrega la fase acuosa en pequeñas proporciones a la oleosa, agitando continuamente.

2.2.9. Envasado:

El envase no debe interactuar física o químicamente con el artículo envasado, no debe alterar su contenido, calidad o pureza más allá de los requisitos oficiales. Los requisitos farmacopeicos para el uso de envases especificados también se aplican a artículos envasados por el farmacéutico o por otro dispensador.

2.2.9.1. Envases utilizados para medicamentos.

Envase Impermeable: Un envase impermeable protege el contenido de la contaminación con líquidos, sólidos o vapores extraños, de la pérdida del artículo y de la eflorescencia, deliquesencia o evaporación bajo condiciones usuales o acostumbradas de manejo, transporte, almacenamiento y distribución, pudiéndose volver a cerrar de forma impermeable una vez abierto.

Envase Hermético: Un envase hermético es el que impide la penetración del aire o cualquier otro gas en las condiciones usuales o acostumbradas de manejo, transporte, almacenamiento o distribución.

Envase Resistente a la Luz: Este protege el contenido de los efectos de la luz por medio de las propiedades específicas del material con que está compuesto, incluyendo todo recubrimiento aplicado sobre el mismo. Un envase translúcido e incoloro puede convertirse en un envase resistente a la luz mediante una cubierta exterior opaca, en cuyo caso su etiqueta señalará que es imprescindible el uso de la cubierta opaca hasta que el contenido se haya terminado o administrado. USP 36 / NF31. En este preparado farmacéutico se considera que se debe utilizar este tipo de envase ya que la miel debe protegerse de la luz.

.2.2.9.2 .Etiquetado según RTCA 11.01.02:04

Se entiende por etiquetado o rotulado toda inscripción o leyenda que identifica al producto, que se imprima, adhiera o grave en la tapadera del envase o empaque primario, en el envase o empaque mismo o que se adjunte al envase o empaque secundario

2.2.9.3.Información del etiquetado:

Etiquetado del envase / empaque primario.

La información mínima que deberá llevar el etiquetado del envase o empaque primario del producto, es la siguiente:

- Denominación del medicamento.
- Nombre del (los) principio (s) activo (s) y su concentración.
- Nombre de la empresa responsable o laboratorio responsable o logotipo que identifique al laboratorio y país.
- Número de lote.
- Fecha de vencimiento.
- Contenido en volumen, o masa.
- Forma farmacéutica.
- Vía de administración.

- Composición del producto por unidad de medida. Indicando los principios activos con su concentración. j) Condiciones de almacenamiento (cuando no tiene envase o empaque secundario individual).

2.2.9.4. Etiquetado del envase / empaque secundario

La información mínima que deberá llevar el etiquetado del envase o empaque secundario del producto, es la siguiente:

- Denominación del medicamento.
- Nombre del (los) principio (s) activo (s) y su concentración.
- Número de lote.
- Fecha de vencimiento.
- Contenido, en volumen, o masa.
- Forma farmacéutica.
- Vía de administración.
- Composición del producto por unidad de medida, indicando los principios activos con su concentración.
- Condiciones de almacenamiento; Precauciones de seguridad y advertencias cuando aplique.

2.3 .Marco legal

- ❖ USP 36-NF 31 (2013).
- ❖ Reglamento Técnico Centroamericano.

CAPITULO III

DISEÑO METODOLÓGICO

3.1. Diseño Metodológico

3.1.1. Descripción del ámbito de estudio.

El estudio es realizado en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, pabellón 11, en la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua –UNAN Managua, RURD se formuló una crema cicatrizante usando la miel Apis Mellífera, como principio activo.

3.1.2. Tipo de Estudio.

Experimental: Según Sampieri es la manipulación de una o más variable experimental no comprobada, en condiciones controladas para describir el modo y la causa que produce un acontecimiento en particular. El experimento provocado por el investigador permite determinar variables de estudio manipuladas, para controlar el aumento o disminución de estas, y su efecto es observable.

Este trabajo es investigativo por que se manipularon las variables independientes y de esta forma se evaluó la influencia que posee ante la variable dependiente; ya que se realizaron experimentaciones con las formulas propuestas hasta lograr obtener la adecuada; por lo cual se ajustaron los factores que inciden en la elaboración del producto.

3.1.3. Criterios de Inclusión

- Miel Apis Mellífera.

3.1.3.1. Criterios de Exclusión

Otros tipos de miel

3.1.4. VARIABLES Y OPERACIONALIZACION

3.1.4.1. Variable Independiente.

Temperatura

Agitación

3.1.4.2. Variable dependiente

Crema

3.1.4.3. Operacionalización de las Variables

Variable dependiente	Concepto	Indicador	Escala
Cremas	Son preparados farmacéuticos semisólidos compuestas con bases acuosa u oleosa.	Olor Color Textura	Característico a miel amarillo tenue o crema semi solida
Variable independiente			
Temperatura	Grado de energía térmica medida en una escala definida. Cortez, Garibay. academia de biotransformación .p30	°C	50°C-70°C
Agitación	La agitación se refiere a forzar un fluido por medios mecánicos para que adquiera un movimiento circulatorio en el interior de un recipiente.	Maxima Velocidad Min-Seg	1-10 20 minutos

3.1.5. Material y método

Formula N° 1		
Activo Miel Apis	80%	Fase acuosa
Agua purificada		
Cera de abeja	20%	Fase oleosa
Aceites esenciales		

Formula N° 2		
Aceites esenciales	39.7%	Fase oleosa
Cera de abeja		
Lanett		
Activo Miel Apis	60.3%	Fase acuosa
Metilparabeno		
Agua csp		

Formula N° 3		
Aceites esenciales	60%	Fase oleosa
Cera de abeja		
Lanett		
Activo Miel Apis	40%	Fase acuosa
Agua csp		

3.1.5.1 Equipos y materiales para la elaboración de la crema.

Equipo	Materiales de reposición	Cristalería
2 placas de calefacción	Gorros	4 probeta de 100ml
2 Agitador eléctrico	Guantes	3 beacker de 600ml
1 balanza semianalítica	Boquilla	4 beacker de 100ml
1 baño María	Cubre zapatos.	3 vidrio reloj
		2 espátula

3.1.5.2. Procedimiento para la preparación de la crema

-Utilizar la indumentaria adecuada.

-Lavarse las manos con agua, jabón y agregarse alcohol antes de manipular los excipientes y activo.

-Desinfectar el área y equipos con alcohol etílico para dar continuidad al ingreso del principio activo y excipiente. Una vez llevados se desinfectan con alcohol para evitar cualquier contaminación del exterior que pudiera afectar la calidad del producto.

-Pesar y Medir con exactitud cada uno de los componentes a utilizar.

-Colocar en baño maria el beacker con la fase oleosa y posteriormente se agrega el vehículo lentamente, llevar a una temperatura de 70°C

-Colocar en un beacker la cantidad de agua necesaria y la Miel Apis Mellífera; agitando para que esta se disuelva a una temperatura de 62 °C. Agregar la miel y mezclar. Esta será la fase acuosa.

-Ambas fases deberán estar a 70°C para poder adicionar la fase oleosa (Método Ingles) a la acuosa y agitar energéticamente durante 20 minutos hasta obtener la consistencia adecuada.

-Agregar la crema a los envases considerando $\pm 3\%$ en su peso.

-Realizar pruebas control.

-Proceder al cierre hermético y etiquetado

Presupuesto para la elaboración de la crema		
Componente	Cantidad	Costo
Miel	4 litros	C\$ 800
Cera de abeja	2 Libras	C\$ 1000
Lanett	Medio kilo	C\$ 741
Aceites esenciales	4 litros	C\$ 500
Conservante	30 gramos	C\$ 30
Envases	60	C\$ 600
Total		C\$ 3671

CAPITULO IV

4.1. Análisis y discusión de los resultados.

En la elaboración de la crema las fórmulas obtenidas durante las investigaciones y con los recursos adquiridos, después de 3 ensayos pilotos, en los laboratorios de la UNAN – Managua, se lograron crear cremas con diferentes concentraciones. Para realizar la crema cicatrizante fue necesario aplicar 3 fórmulas

Se modificaron las concentraciones, la temperatura y agitación. En el caso de la primera fórmula la cual contenía la fase acuosa de 80% , y la fase oleosa de 20% , se obtuvo una consistencia inadecuada ya que requería más untuosidad; además se observó que había un sobrenadante el cual poseía la fase acuosa ; estas dos fases no se mezclaron por inestabilidad entre los componentes la poca cantidad de fase oleosa impidió que las moléculas fueran retenidas en el medio dispersante; que según Griffin lo describe como exudación en la fase acuosa, en la cual requería aumento en el balance lipofílico. Además de la falta de homogenizar que según la USP 36 emplear homogenización mejora la estabilidad física de la forma farmacéutica resultante. USP 36<1151>, 953. Cabe mencionar que en este ensayo se utilizó la velocidad intermedia del agitador eléctrico; (5); además la fase oleosa al momento de incorporarla poseía 60°C y la fase acuosa 55°C por tanto la temperatura también influye ya que al momento en que ambas se juntan la temperatura se ve disminuida por el equilibrio entre ambas y al aplicar una agitación con fases a distintos grados de temperatura favorece a la reducción de temperatura.

En la segunda fórmula contenía la fase acuosa de 60.3 % y fase oleosa de 39.7% en el proceso de elaboración se modificó la temperatura, para la obtención de un buen resultado de la crema. El conservante fue disuelto en agua a una temperatura de 80° C, las fases fueron mezcladas a 55°C y se empleó una agitación por 10 minutos logrando estabilizarse la crema; al haber transcurrido 26 días de su elaboración presenta una separación de fases lo cual quiere decir que no hubo una estabilidad física y Química y recapitulando ante lo descrito según el HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS a pesar de utilizar un agente emulsificante que puede formar los dos tipos existentes de cremas en esta fórmula se agregó conservante cuya naturaleza química lo hace incompatible, por lo tanto inestable. Ante esta circunstancia se prosigue a llevar a cabo un ensayo aplicando diferentes concentraciones y un tipo de crema agua en aceite.

La crema con la tercera fórmula posee las concentraciones adecuadas una fase oleosa de 60% y la fase acuosa de 40% En el caso de esta fórmula se obtuvo una crema con características adecuadas,, este resultado se obtuvo al agitar manualmente y con el agitador eléctrico. En esta se consideró la adición de la fase oleosa a la acuosa a una temperatura de 60°C, utilizando la velocidad máxima del agitador eléctrico (10). De esta forma se logró obtener una emulsión estable debido al agente emulsificante y las consideraciones de temperatura empleada, velocidad de agitación por que se obtuvo una crema homogénea libre de grumos. Se debe considerar el

tiempo de incorporación de cada uno de los componentes para que no presente problemas en la elaboración de la crema cicatrizante.

En resumen se logró elaborar la crema farmacéutica con las características particulares de ésta realizando los controles.

Resultados Obtenidos de la Crema		
Características organolépticas	Apariencia	Apariencia pastosa, suave agradable al tacto
	Color	Amarillo tenue
	Olor	Característico a miel
Propiedades físicas químicas	Tipo de emulsión	W/O
	Temperatura	apropiada 70 °C
	Agitación	la Agitación eléctrica tubo una velocidad maxima de 10 por 20 minutos.
	Ph	Acido 4.10

CAPITULO V

5.1. Conclusiones

Concluimos que en este trabajo investigativo se cumplieron los objetivos planteados debido a lo siguiente:

Se logró realizar tres fórmulas propuestas aplicadas a los ensayos, para tal fin es indispensable utilizar referencias bibliográficas como el handbook ya que este proporciona información que son consideradas al momento de evaluar las formulas. Luego del proceso de preparación se obtuvieron resultados distintos en la que se evaluó la mejor fórmula, la más estable para lograr la emulsificación de la crema.

Por tanto en esta formulacion farmaceutica, se aplicó el método ingles al momento de la incorporación de las fases, de esta forma se obtiene un buen resultado, sin embargo el temperatura de incorporación de las fases son distintas en cada producto, y deben ser analizadas de tal forma que facilite la obtención de la crema.

En cuanto la temperatura de esta formulacion es un factor crítico que se debe considerar al momento de mezclar ambas fases ya que las emulsiones o cremas son inestables termodinámicamente, pero a pesar de esto la acción del agente emulgente es mas estable lo cual favorece la formulacion , además que la velocidad de agitación y el tiempo empleado mejora la interface de la crema, logrando una emulsión homogénea.

Al producto terminado se le realizó algunos controles como características organolépticas dentro de esta están: apariencia semisólida, color, amarillo tenue, olor característico a miel y por último se le hizo el pH resultando un pH acido de 4.10 por tanto este pH demuestra que el producto posee propiedades cicatrizantes para lesiones en la piel ya que los estudios han confirmado que el efecto de la miel se ve favorecido por su pH acido.

5.2 Recomendaciones

- ✓ Valorar la utilización de un envase color ámbar y empaque secundario para mejorar la fotosensibilidad y termolabilidad del producto terminado.
- ✓ Utilizar un antioxidante debido a que la crema es sensible a la oxidación.
- ✓ Emplear Equipo de Medición de pH que posea electrodos para formas farmaceuticas en emulsión .
- ✓ Realizarle los controles de viscosidad y pruebas microbiológicas.
- ✓ Realizar estudio de estabilidad para determinar el tiempo de vida útil del producto.

5.3 REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFIA

Majtan J, Bohova J, Horniackova M, Majtan V (2012) Antibiofilm activity of natural honey against wound bacteria. In Honey: Current research and Clinical Applications, Majtan J (ed). Nova Science Publishers. New York, pp. 83-106.

Acton C, Dunwoody G. The use of medical grade honey in clinical practice. British Journal of Nursing. 2008;17(Sup9):S38-S44.

Dr. Ulloa José Armando, Dr. Mondragón Cortez Pedro M., Q.F.B. Rodríguez Rodríguez Rogelio, Q.F.B. Reséndiz Vázquez Juan Alberto, M. en C. Petra Rosas Ulloa. La miel de abeja y su importancia.

Lozano, María, Córdoba, Manuel, (2012). Manual de tecnología farmacéutico, Barcelona.

Martínez, Milton (2011). Miel de abejas Meliponas y africanizadas, Jinotega.

Martínez, T. (2003). Manejo de abejas nativas. (Trigona Tetragonisca angustula) Santa Bárbara Antioquia. 2004

Salazar Macián Ramón, Barcelona (2001) 1ra edición, tomo I, Gestión de la Calidad en el Desarrollo y Fabricación Industrial de Medicamentos

Torres Martínez María, Montserrat. Formas Farmacéuticas Semisólidas: Cremas.

Vargas Yajaira, Valle María, Bonilla Francisco. Diseñar y formular una crema antiestrías a base de aceites esenciales elaborada en el laboratorio de tecnología de medicamentos de la facultad de Ciencias Químicas. UNAN, León.

USP 36 NF1. (2011).Farmacopea de los Estados Unidos.

Productos farmacéuticos medicamentos de uso humano. Buenas prácticas de manufactura para la industria Farmacéutica RTCA11.03.42:07

Productos Farmacéuticos. Productos Naturales Medicinales para uso humano. Registro Sanitario

RTCA 11.03.64:11

Google (20 de enero 2018)

Terena www.ucm.es programa de farmacia galénica I, Departamento de farmacia y tecnología farmacéutica martes, 09 de julio de 2013 08:28:01 a. m.

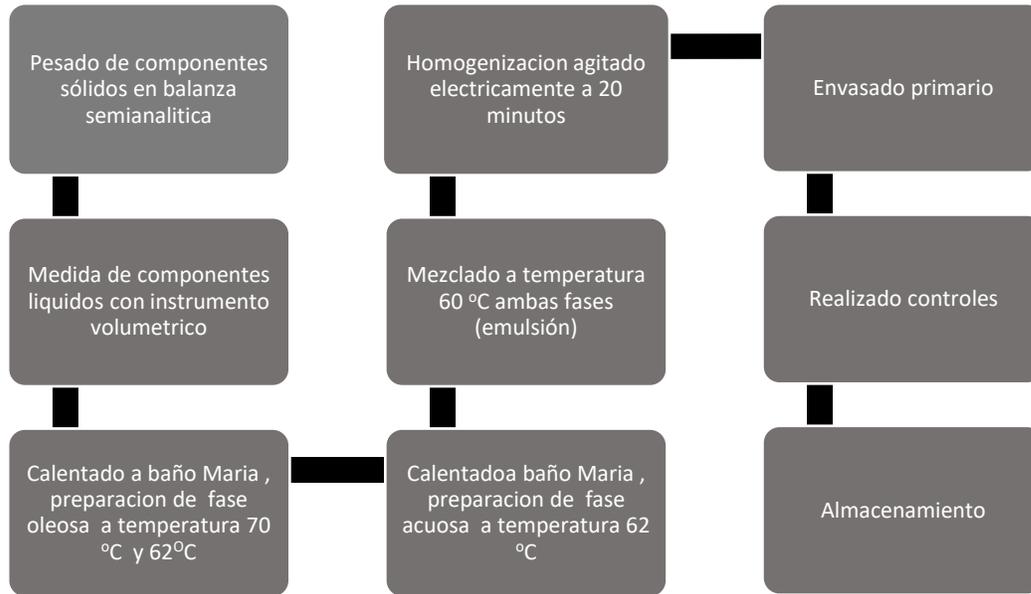
Plazas, E. (2011). Curso de aceites esenciales: Química y proceso de producción. Fecha de revisión: 25/04/2015. Obtenida en:

<https://www.google.com.ni/search?q=curso+de+aceites+esenciales&oq=curso+de+aceites+esenciales&aqs=chrome...69i57j0l3.14284j0j4&client=ms-androidamericamovil-ni&sourceid=chrome-mobile&espv=1&ie=UTF>

Revista científica FCV-LUZ/VOL.XIII, N° 3,205-211,2003 Laboratorio de Alimentos,
Departamento de química, Facultad de ciencias Universidad del Zulia.

ANEXOS

Diagrama de procedimientos de la elaboración de la crema cicatrizante



Especificaciones de variables críticas en cada etapa del Diagrama de procedimientos de la elaboración de la crema cicatrizante.

Etapa de elaboración	VARIABLES CRÍTICAS EN CADA ETAPA	Parámetros de control
<ul style="list-style-type: none"> Preparación de fase oleosa 	Temperatura	70 °C grados Celsius 60 °C grados Celsius
<ul style="list-style-type: none"> preparación de fase acuosa 	Temperatura	62 °C grados Celsius
<ul style="list-style-type: none"> Mezclado de ambas fases ,homogenización (emulsión) 	Temperatura Incorporación de fases Tiempo de agitación	70 °C grados Celsius 20 min
<ul style="list-style-type: none"> Envasado primario 	Regulación dosificación de envase	peso promedio Peso total 30g.

<ul style="list-style-type: none"> Realizado controles a la emulsión 	<p>-Características organolépticas</p> <p>-pH</p>	<p>Color, olor.</p> <p>sabor (opcional)</p> <p>ácida 4,10</p>
<ul style="list-style-type: none"> Almacenamiento 	<p>Estabilidad método de vida en el estante; temperaturas ambiente.</p>	<p>30 °C.</p>

Fotos de elaboración de crema cicatrizante (pág.)

Fase Experimental 3



Materiales volumétricos para realizar la crema.



Balanza semianalítica en la cual se pesa los solidos.



se observó que hubo separación de las dos fases.





En balanza semianalítica, se pesó la cera natural



En balanza semianalítica, se pesó la cera industrial



Componentes de la fase acuosa



En baño María se calienta a la cera



Se añade emulgente



Fase acuosa en calentamiento en baño María.





Cremas cicatrizante, se le realizo características organolépticas, pH.

Prospecto de la Crema

Forma farmacéutica

Crema cicatrizante

Presentación envase individual 30g

Fórmula cualitativa - cuantitativa

Miel..... 6g

Excipientes

Agua..... csp

Indicaciones terapéuticas

Cicatrimiel está indicada en lesiones de la piel con dificultad de cicatrizar, heridas, ulcera, y quemadura de primer grado, para piel de descamación y resequedad.

Vía de administración y Dosis

Uso tópico

Limpiar con agua la lesión, aplicar una capa fina y cubrirla, uso 1 vez al día.se recomienda por la mañana para mejor efecto terapéutico.

Recomendaciones de almacenamiento

Conserve el envase cerrado herméticamente.

Almacene en un lugar seco y protegido de la luz, a temperatura ambiente.

.