

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

Facultad de Química y Farmacia



**“Diseño de la Forma Farmacéutica más
Aceptable Para el Tratamiento del Acné”**

TRABAJO DE GRADUACION PRESENTADO POR:

GLORIA ESTELA COTO GAMEZ

PARA OPTAR AL TITULO DE:

LICENCIADA EN QUIMICA Y FARMACIA

SEPTIEMBRE DE 1985



SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

DR. MIGUEL ANGEL PARADA

SECRETARIO GENERAL

DRA. ANA GLORIA CASTANEDA DE MONTOYA

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANO

DRA. AMELIA RODRIGUEZ DE CORTES

SECRETARIO

DRA. AMINTA ACEITUNO DE KAFIE

ASESOR

Doctora Rosa Margarita Pérez de Ibarra

JURADO EXAMINADOR

Doctora Lucía Elizabeth Banegas de Salazar

Doctor Mario Atilio Herrera

Doctor Franklin López y López

AGRADECIMIENTO

A la Doctora Rosa Margarita Pérez de Ibarra por su acertada asesoría.

A todas aquellas personas que se ofrecieron voluntariamente como pacientes, en los diferentes departamentos - del país; lo mismo a las que desinteresadamente prestaron su ayuda y colaboración en el desarrollo del presente trabajo.

Al gremio de profesionales de Dermatología por la información brindada.

A los Laboratorios Lafar y López por su desinteresada y especial colaboración.

A los Doctores miembros del Jurado Examinador por su valiosa ayuda.

A los laboratorios de Tecnología Farmacéutica, - Análisis Microbiológico y Control de Calidad de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.

DEDICATORIA

AL SUPREMO CREADOR

A MIS PADRES: Luis Eugenio Coto Molina y
María Etelvina Gámez de Coto; con mucho
cariño y reconocimiento.

A MI ESPOSO: Rafael Francisco Quiñónez G.
con amor y especial reconocimiento.

A MIS HIJOS: Rosario de María, Francisco
Manuel y Gloria Evelisa; con amor.

A MIS HERMANOS: Edith, Consuelo, Loly,
Luis, Ceci, Ruth Evelisa, Jorge, Ennio
y Nora; con todo mi cariño.

A MI ABUELA, SOBRINOS, CUÑADOS, AMIGOS,
PROFESORES Y DEMAS FAMILIARES, con cari
ño y aprecio.

INDICE GENERAL

INTRODUCCION

- 1 REVISION BIBLIOGRAFICA
- 1.1 INCIDENCIA DEL ACNE EN NUESTRO PAIS, 2
- 1.2 GENERALIDADES SOBRE LA PATOGENESIS DEL ACNE, 3
- 1.3 ALTERACIONES DE LA LIPIDIZACION CUTANEA, 8
 - 1.3.1 Topografía, 9
 - 1.3.2 Evolución, 9
 - 1.3.3 Grados de la Seborrea, 10
 - 1.3.4 Composición Química y pH del Manto Lípido, 10
 - 1.3.5 Examen Microscópico de la Piel Seborrética, 10
 - 1.3.6 Acné Juvenil Polimorfa, 11
- 1.4 FORMAS CLINICAS DEL ACNE, 12
 - 1.4.1 Acné Comedónica o Punctata, 12
 - 1.4.2 Acné Papulosa, 13
 - 1.4.3 Acné Indurada, 14
 - 1.4.5 Acné Furunculosa, 14
 - 1.4.6 Acné Flemonosa, 14
 - 1.4.7 Acné Mentoniana, 14
 - 1.4.8 Acné Excoriada, 15

- 1.5 ETIOLOGIA, 15
 - 1.5.1 Factores Genéticos, 15
 - 1.5.2 Factores Hormonales, 15
 - 1.5.3 Factores Locales, 16
 - 1.5.4 Factores Alimentarios, Medicamentosos y Gastrointestinales, 16
 - 1.5.5 Factores emocionales, 16
- 1.6 EVOLUCION, 17
- 1.7 TRATAMIENTO, 17
- 1.8 GENERALIDADES SOBRE LA ESTABILIDAD FISICA DE LOS MEDICAMENTOS RECETADOS MAS FRECUENTEMENTE, 20
 - 1.8.1 Envejecimiento Acelerado, 21
 - 1.8.2 Planteamiento del Estudio de Estabilidad, 22
 - 1.8.2.1 Estudios preliminares, 22
 - 1.8.2.2 Estudios definitivos, 23
 - 1.8.3 Influencia de la humedad, 24
 - 1.8.4 Influencia de la luz, 25
 - 1.8.5 Esquema para determinar la estabilidad, 26
 - 1.8.6 Control de estabilidad y limitaciones de las pruebas aceleradas, 26
- 1.9 ESPECIFICACIONES PARA UN EXCIPIENTE DE USO DERMATOLOGICO, 27
- 1.10 DEFINICION DE TERMINOS DEL TRABAJO, 29
 - 1.10.1 Forma Farmacéutica, 29
 - 1.10.2 Medicamento, 29
 - 1.10.3 Cosmético, 30
 - 1.10.4 Investigación Clínica, 31

1.10.5	Barros o Espinillas, 31
1.10.6	Comedón, 31
1.10.7	Filamento Seborréico, 32
1.10.8	Seborrea, 33
1.10.9	Sebo, 34
1.10.10	Normalización, 34
1.10.11	Tixotropía, 34
1.10.12	Lipidización, 35
1.11	FORMAS FARMACEUTICAS, 35
1.11.1	Pastas Dermatológicas, 35
1.11.2	Cremas, 36
1.11.3	Lociones, 39
1.11.4	Polvos Compactos, 40
2	PARTE EXPERIMENTAL
2.1	INVESTIGACION DE CAMPO, 44
2.1.1	Entrevista, 44
2.1.2	Cuestionario, 46
2.1.3	Evaluación de encuesta realizada a dermatólogos, sobre afección de acné, 47
2.1.3.1	Incidencia, 47
2.1.3.2	Tratamientos Aplicados, 48
2.1.3.3	Forma Farmacéutica usada según clase de piel, 49
2.1.3.4	Opinión de los dermatólogos con respecto a los productos que se encuentran en el mercado, 49
2.2	FORMULACION O DISEÑO DE FORMULA, 51
2.3	EQUIPO Y MATERIALES, 52

- 2.4 MATERIA PRIMA, 52
- 2.5 REACTIVOS, 53
- 2.6 MEDIOS DE CULTIVO, 54
- 2.7 METODOS DE PREPARACION, ENSAYOS FISICOS, FISICO-
QUIMICOS Y MICROBIOLOGICOS. RESULTADOS E INTER_
PRETACION PARA CADA FORMA FARMACEUTICA, 54
 - 2.7.1 Preparación de loción, 54
 - 2.7.1.1 Ensayos físicos y sus resultados, 55
 - 2.7.1.1.1 Determinación de Viscosidad, 55
 - 2.7.1.1.2 Resultados, 56
 - 2.7.1.1.3 Determinación de Densidad, 58
 - 2.7.1.1.4 Resultados, 58
 - 2.7.1.1.5 Velocidad y Altura de Sedimentación, 58
 - 2.7.1.1.6 Resultados, 59
 - 2.7.1.1.7 Interpretación de la Tabla 6, 60
 - 2.7.1.1.8 Dispersión de Partículas y Homogeneidad (Pruebas Aparentes), 60
 - 2.7.1.1.9 Resultados e Interpretación, 61
 - 2.7.1.1.10 Estabilidad Física Aparente o Propiedades Organolépticas, 61
 - 2.7.1.1.11 Resultados e Interpretación, 61
 - 2.7.1.2 Ensayos Fisicoquímicos, 62
 - 2.7.1.2.1 Determinación de pH , 62
 - 2.7.1.2.2 Resultados, 63
 - 2.7.1.3 Ensayos Microbiológicos, 64
 - 2.7.1.3.1 Determinación de la Efectividad de la loción en los microorganismos de prueba, 64

- 2.7.1.3.2 Rango de valores e interpretación de la susceptibilidad de *Staphylococcus* y otros microorganismos a algunos antibióticos y agentes quimioterápicos, 67
- 2.7.2 Preparación de la Pasta, 68
 - 2.7.2.1 Ensayos Físicos, 68
 - 2.7.2.1.1 Dispersión de Partículas y Homogeneidad (Pruebas Aparentes), 68
 - 2.7.2.1.2 Resultados e Interpretación, 68
 - 2.7.2.1.3 Estabilidad Física aparente o Propiedades Organolépticas, 69
 - 2.7.2.1.4 Resultados, 69
 - 2.7.2.2 Ensayos fisicoquímicos, 69
 - 2.7.2.2.1 Determinación de pH , 69
 - 2.7.2.2.2 Resultados, 70
 - 2.7.2.3 Ensayos Microbiológicos, 70
 - 2.7.2.3.1 Determinación de efectividad para pasta, 70
 - 2.7.2.3.2 Resultados, 71
 - 2.7.3 Preparación de Crema, 73
 - 2.7.3.1 Ensayos físicos, 73
 - 2.7.3.1.1 Dispersión de partículas y homogeneidad, 73
 - 2.7.3.1.2 Resultados e Interpretación, 73
 - 2.7.3.1.3 Estabilidad física aparente o propiedades organolépticas, 73
 - 2.7.3.1.4 Resultados, 74
 - 2.7.3.2 Ensayos fisicoquímicos, 74
 - 2.7.3.2.1 Determinación de pH , 74

- 2.7.3.2.2 Resultado, 74
- 2.7.3.3 Ensayos Microbiológicos, 74
 - 2.7.3.3.1 Determinación de la eficacia para crema, 75
 - 2.7.3.3.2 Resultado e Interpretación, 75
- 2.7.4 Preparación de polvos compactos, 77
 - 2.7.4.1 Ensayos Físicos, 77
 - 2.7.4.1.1 Dispersión de partículas y homogeneidad (pruebas aparentes), 77
 - 2.7.4.1.2 Resultado e Interpretación, 77
 - 2.7.4.1.3 Estabilidad física aparente o propiedades organolépticas, 77
 - 2.7.4.1.4 Resultados, 78
 - 2.7.4.1.5 Penetración o Grado de Dureza, 78
 - 2.7.4.1.6 Prueba de Caída, 79
 - 2.7.4.1.7 Resultado, 79
 - 2.7.4.2 Ensayos fisicoquímicos, 80
 - 2.7.4.2.1 Determinación de pH , 80
 - 2.7.4.2.2 Resultado, 80
 - 2.7.4.3 Ensayos Microbiológicos, 80
 - 2.7.4.3.1 Determinación de eficacia para polvos compactos, 80
 - 2.7.4.3.2 Resultado e Interpretación, 80
- 2.8 ENSAYOS CLINICOS, 82
 - 2.8.1 Identificación del tipo de microorganismos presente en un absceso, 82
 - 2.8.1.1 Resultados, 86
 - 2.8.1.2 Interpretación, 86

2.8.2	Eficacia del medicamento en los microorganismos identificados, 86
2.8.2.1	Resultados, 87
2.8.2.2	Interpretación, 87
2.9	INVESTIGACION CLINICA EN PACIENTES, DE LAS FORMAS FARMACEUTICAS ESTUDIADAS, 88
2.9.1	Resultados de Investigación Clínica, 89
2.9.2	Interpretación de Resultados, 90
2.9.3	Determinación de la mayor incidencia del acné para ambos sexos, 101
3	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES
3.1	CONCLUSIONES, 113
3.2	RECOMENDACIONES, 115
	RESUMEN GENERAL
	ANEXOS
	A: Control Clínico de la fórmula contra acné
	B: Encuesta a dermatólogos, sobre la afección del acné.
	BIBLIOGRAFIA

INDICE DE TABLAS, GRAFICOS E ILUSTRACIONES

TABLAS

1. Incidencia, 47
2. Tratamientos Aplicados, 48
3. Forma farmacéutica usada según clase de piel, 49
4. Opinión de los dermatólogos con respecto a los productos que se encuentran en el mercado, 49
5. Resultados de Viscosidad, 56
6. Velocidad y Altura de Sedimentación para loción, 59
7. Resultados Método Microbiológico de Difusión, 65
8. Efectividad para pasta, 71
9. Efectividad para Crema, 75
10. Eficacia para Polvos Compactos, 80
11. Ensayos Clínicos, 86
12. Eficacia de las Formas Farmacéuticas, 90
13. Resumen de Eficacia según Método Microbiológico, 92
14. Eficacia para loción, 93
15. Eficacia para crema, 95
16. Eficacia para pasta, 97
17. Eficacia para polvos compactos, 99
18. Incidencia para Sexo masculino, 101

19. Incidencia para Sexo Femenino, 103
20. Distribución de frecuencia para poblaciones masculina y femenina, 105

GRAFICOS

1. Eficacia para loción, 94
2. Eficacia para crema, 96
3. Eficacia para pasta, 98
4. Eficacia para polvos compactos, 100
5. Incidencia del acné para sexo masculino, 102
6. Incidencia del acné para sexo femenino, 104
7. Incidencia del acné para sexo masculino y femenino, 107

ILUSTRACIONES

1. Inhibición de Staphylococcus aureus, producida por loción, en fotografías, 66
2. Inhibición de Staphylococcus epidermidis producida por loción, en fotografía, 66
3. Inhibición de Staphylococcus aureus, producida por la pasta, en fotografías, 72
4. Inhibición de Staphylococcus epidermidis, producida por la pasta, en fotografía, 72
5. Inhibición de Staphylococcus aureus, producida por la crema, en fotografía, 76
6. Inhibición de Staphylococcus epidermidis, producida por la crema, en fotografía, 76.

7. Inhibición de Staphylococcus aureus, producida por los Polvos Compactos, en fotografía, 81
8. Inhibición de Staphylococcus epidermidis, producida por los Polvos Compactos, en fotografía, 81.

INTRODUCCION

En este trabajo se diseña la forma farmacéutica más conveniente para el tratamiento del acné. El estudio incluye la evaluación del vehículo más aceptable para la incorporación y liberación del fármaco, considerando en él, la preparación, aceptabilidad, comprobación de la eficacia y estabilidad de la fórmula, mediante controles in vitro e in vivo. Las formas farmacéuticas sujetas al diseño fueron: Loción, crema, pasta y polvos compactos.

Este estudio se ha realizado con el objeto de proporcionar un tratamiento adecuado en el control del acné tomando en cuenta que en el país se necesita de Fórmulas Farmacéuticas para combatirlo, acordes a las características que presenta dicha afección. Por ello el objetivo principal de nuestro trabajo es el diseñar una fórmula medicada eficaz, de uso externo, con características cosméticas para el tratamiento del acné.

El acné es una afección común que puede ocasionar cicatrices físicas y estas a su vez, otro tipo, como las cicatrices psicológicas, ya que los problemas emocionales que en

la mayoría de los casos produce esta enfermedad, puede alterar permanentemente la salud emocional de las personas que la padecen.

Si bien es cierto que en el comercio existe una infinidad de medicamentos, es importante tomar en cuenta que en el campo de investigación farmacéutica es necesario encontrar nuevos productos, más eficaces y de bajo costo, por lo cual constantemente deben desarrollarse fórmulas apropiadas a la ideosincracia de los diferentes pueblos.

De acuerdo a la revisión bibliográfica efectuada se encontró que los trabajos relacionados con el que aquí se presenta son: a) Un estudio de las características anatómicas, patogénicas, trastornos endocrinos del acné juvenil polimorfo ; b) Estudio Comparativo sobre las diferentes bases farmacológicas terapéuticas en el acné juvenil polimorfo.

El enfoque de dichos trabajos son completamente distintos al proyectado en éste.

Al hablar de productos más eficaces se debe aclarar que se realizará una serie de ensayos empleando los métodos comprendidos en un proceso de investigación, que van desde su formulación, controles físicos, fisicoquímicos, microbiológicos, clínicos, etc. hasta obtener el producto terminado.

Dado que las fórmulas en estudio se someten a pruebas en humanos, es imprescindible antes de lanzarse a la investigación clínica, hacer distintos ensayos de estabilidad física y química a cada una de las presentaciones, tanto en proceso como en producto terminado, no así la estabilidad acelerada, por la naturaleza física y química de los preparados.

Se efectúan entrevistas y encuestas a conocidos Dermatólogos con el fin de conocer con qué frecuencia se presenta esta enfermedad en nuestro medio y los fármacos que según su criterio son más eficaces.

Con este trabajo se pretende también cumplir con la función de orientar al estudiante que se inicia en la Tecnología Farmacéutica, como un medio de consulta de los diferentes ensayos que se pueden hacer a las distintas formas farmacéuticas aquí estudiadas, tanto en proceso como en producto terminado.

1.1 INCIDENCIA DEL ACNE EN NUESTRO PAIS

El acné representa uno de los puntos más importantes de atención, y constituye el 43% de los casos que acuden a consulta por acné o enfermedades relacionadas (acné vulgar, seborrea y rosácea)...

En los casos estudiados por primera vez, su mayor incidencia ocurrió a los 18 años para las hembras y a los 16 para los varones; sin embargo, un 25% de nuestros casos fue ron vistos por primera vez, después de los 21 años de edad y un 5% de éstos ocurrieron después de los 30.

Es difícil establecer nítidamente las diferencias por sexo. En nuestra experiencia el 63.2% está constituido por hembras. Tal cifra podría prestarse a alguna consideración desde luego que es muy probable que las mujeres (o sus pa--dres) se preocupen mucho más y en forma más precoz por los problemas de orden estético...

Carecemos de estadísticas generales y adaptables sobre la incidencia del acné, en parte porque varía mucho más de una localidad a otra y en parte por las variantes existenen

tes en cuanto a su clasificación 1/.

1.2 GENERALIDADES SOBRE LA PATOGENESIS DEL ACNE

El acné es una enfermedad especialmente del folículo pilosebáceo. A pesar de que el sebo, la secreción grasosa halocrina, producto de la glándula sebácea, es un substrato necesario para el desarrollo del acné, es el folículo principal de la glándula sebácea en la superficie epidérmica donde se desarrollan las lesiones.

El lugar particular donde preferentemente se localiza es una clase especial de unidad epidérmica pilosebácea conocida como folículo sebáceo, que está formado por glándulas sebáceas multihacinares grandes en las cuales solamente se encuentra un pequeño vello, en lugar del cabello normal rígido que puede ayudar a prevenir la obturación folicular. Estos folículos sebáceos están distribuidos principalmente sobre la cara, y parte central del pecho y de la espalda, explicándose así la predilección del acné por estas áreas 2/.

El sebo, según está formado originalmente, no contiene ácidos grasos libres; pero durante ese tránsito a través

1/ Hernández Pérez, Enrique. Clínica Dermatológica, UCA Editores, la. edición 1978. San Salvador, El Salvador Centro América.

2/ Kennet, A.T. Manual de Terapéutica Dermatológica versión en español por Jorge Vidal Illiteras. Barcelona, Salvat, 1976.

del ducto folicular, son liberados ácidos grasos libres de los triglicéridos del sebo recién formado. Esto parece suceder, predominantemente, como resultado de enzimas lipolíticas segregadas por los dos microorganismos más comúnmente encontrados en las lesiones de acné: Corynebacterium acné y Staphilococcus epidermidis. Los ácidos grasos libres son muy irritantes y provocan una respuesta inflamatoria acentuada. Pueden invadir regiones de la dermis circundante, a través de pequeñas zonas de ruptura parcial de la pared de un folículo abierto, ejemplo de una lesión en la cual no hay comedones. En muchas lesiones, sin embargo, un comedón se desarrolla primero y conduce a la subsecuente invasión de ácidos grasos sueltos en la dermis a través de las paredes del folículo que está mecánicamente obstruido, y da lugar a las lesiones inflamatorias de acné.

Las lesiones del acné consisten en comedones, ya sea abiertos (cabeza negra) o cerrados (cabeza blanca), pústulas, quistes, nódulos y cicatrices.

Un conocimiento de la naturaleza básica de estas lesiones varias es útil para hacer decisiones en relación con la mejor forma de terapia a usar en un paciente determinado.

El comedón es una masa compacta de queratina subyacente, derivada del estrato escamoso del epitelio de la pared folicular, entremezclada con líquido sebáceo y bacterias. Su presencia causa dilatación importante del folículo, que fre-

cuentemente conduce a la atrofia de la pared folicular y de las glándulas sebáceas asociadas. Los comedones son de dos tipos: El comedón abierto (cabeza negra) que comunica directamente con la superficie; por lo común no es precursor de pápulas, pústulas o lesiones nódulo quísticas posteriores; su mayor significado consiste en el aspecto que produce en el paciente, es una desfiguración, especialmente cuando se presenta en gran número; pero puede haber una complicación y - es cuando el paciente intenta exprimir la cabeza negra, apretando o picando, ya que la presión mecánica así aplicada puede causar el rompimiento de la pared folicular adelgazada y la expulsión de todo o parte del contenido del comedón en la dermis. Esto dará como resultado una respuesta inflamatoria acentuada, desencadenada tanto por el ácido graso libre de la porción del lípido en el comedón, como por la queratina que es capaz por sí misma de provocar una reacción inflamatoria considerable.

Esto puede suceder en el desarrollo de lesiones nodulares o quísticas que pueden conducir a su vez a cicatrices.

El comedón cerrado (cabeza blanca) es más difícil de advertir, pero es más importante patogénicamente, que el cabeza negra. El tamaño de la abertura a la superficie es microscópico y el comedón en sí, puede estar profundamente colocado en el folículo.

A causa de la colocación profunda de la lesión, puede ser más fácilmente apreciada por tacto o por estiramiento de la piel, sin necesidad de otra cosa. Estas tienen la apariencia de pápulas inflamadas blancas o de color de carne, que pueden verse también como pequeñas pápulas de 1 ó 2 mm ligeramente elevadas, blanquecinas o de color de la piel, - sin necesidad de estirar ésta.

La verdadera importancia del cabeza blanca, aparte de su significado cosmético, está en el peligro real de ruptura de la pared folicular adelgazada, con derrame espontáneo de queratina y líquidos en la dermis y la producción de una le si ón nodular o nóduloquística, profundamente acentuada y se veramente inflamada, que puede sanar produciendo una cicatri zación extensiva. Por ello el cabeza blanca se ha descrito como "la bomba de tiempo del acné".

Las pústulas son lesiones pequeñas, superficiales, que contienen pus y una cubierta epidérmica muy delgada. Los cul tivos de estas lesiones son a menudo estériles, aunque a veces pueden encontrarse C. acné y/o S. epidermidis. En las pústulas del acné muy raramente existen microorganismos pató genos como S. aureus, por lo tanto, no son verdaderas infecciones, sino más bien reacciones inflamatorias severas, esté riles e irritantes que salen a través de la pared folicular hacia la epidermis.

El acné en su forma más moderada representa simplemente la acumulación de queratina, lípido y bacterias, en un ducto folicular abierto; y en su forma progresivamente más severa, la acumulación más profundamente dentro del folículo cerrado, de los materiales asociados con el escape de irritantes derivados del sebo y la queratina, y materiales antígenos derivados de C. acné en la dermis, que produce lesiones inflamatorias destructivas y cicatrizantes 1/.

El sebo, tal como está formado inicialmente en la glándula sebácea, no contiene ácidos grasos libres, diglicéridos o monoglicéridos, mientras que el sebo extraído de la superficie de la piel, contiene aproximadamente 30 % de ácidos grasos libres.

La inyección de sebo completo en la piel da como resultado una respuesta inflamatoria severa. La inyección de sebo al cual se le han extraído los ácidos grasos, produce solamente una respuesta mínima, mientras que la inyección de los ácidos grasos separados produce una inflamación severa 2/.

Se piensa que en el ducto pilosebáceo los ácidos grasos libres se desprenden de los triglicéridos del sebo recién formado por la acción de enzimas lipolíticas.

1/ Kennet, A.T. Manual de Terapéutica Dermatológica, versión español, Jorge Vidal Illiteras. Barcelona, Salvat, 1976.

2/ Basset, A. y Maleville, J. Los Eczemas y su Tratamiento. Buenos Aires. El Ateneo. 1972.

Se ha señalado a C. acné como probable fuente de en zimas lipolíticas en el ducto pilosebáceo y en la superficie de la piel.

Parece pues que las lesiones inflamatorias del acné están por lo menos en parte, relacionadas con la liberación de ácidos grasos libres producidas por la acción de C. acné sobre el triglicérido del sebo.

1.3 ALTERACIONES DE LA LIPIDIZACION CUTANEA

A una rama importante de la Dermatología Cosmética le pertenecen las distintas manifestaciones con que pueden expresarse las alteraciones de las glándulas y de la función sebácea, función que por analogía a las de sudación y quera tinización, algunos Dermatólogos han denominado de "Lipidi- zación". En especial las manifestaciones de actividad aumen tada y de hipertrofia, traducida clínicamente por la sebo-- rrea y sus estados allegados.

La seborrea pura se complica frecuentemente con proce sos diversos; la más frecuente es la seborrea de la pubertad, con su complicación, El Acné Juvenil Polimorfa ^{1/}.

A veces la seborrea es tan intensa que la cara se cu bre de minúsculas gotas aceitosas; "Seborrea Oleosa o Fluen

^{1/} Quiroga, Marcial I. Guillot, Carlos F. Cosmética Dermatoló gica Práctica, 3a. edición. Editorial El Ateneo, Buenos Aires, 1969.

te". Cuando no es muy intensa se le pone fácilmente en evidencia apoyando sobre la piel un papel de seda, que queda cubierto por manchones translúcidos, "Liposcopía".

Apretando los orificios pilosebáceos dilatados, sobre todo en las alas nasales, se extrae un minúsculo cilindro de grasa amarillento y sólido; es el filamento seborréico que puede ser considerado como la "lesión elemental" de la seborrea.

La sudoración se encuentra por lo general aumentada (a veces muy francamente, "Hiperhidrosis Oleosa") lo mismo la reactividad vascular que se traduce por una tendencia a la congestión.

1.3.1 Topografía

Los primeros cambios se advierten en las alas de la nariz, luego alrededor del pliegue nasogeniano, la región frontal mediana y las superciliares, la zona de los pómulos, las preauriculares y el mentón. Dibuja en la cara la imagen un poco grosera del "As de Trebol".

1.3.2 Evolución

Comienza en la edad prepuberal, 10 a 12 años, por la nariz, extendiéndose progresivamente hacia zonas indicadas de la cara (la última en ser atacada es la frente). En el adulto presenta la tendencia a disminuir, en la cara del adulto se observa el tipo de piel mixta: grasa en la parte me

dia (entrecejo, nariz y porción yuxtanasal, menton) y alípi ca e irritable en la zona lateral de mejillas.

1.3.3 Grados de la Seborrea

La intensidad de las alteraciones seborréicas puede presentarse en grados muy diferentes. En la piel de muchos adolescentes será poco perceptible, conservándose prácticamente normal, pero si se compara con la de un niño de corta edad, que nunca es seborréico, se capta bien la diferencia.

Esta diferencia es lo que constituye la seborrea. El otro caso es cuando se cubre la piel, espesada y con tendencia congestiva, de una desagradable capa de grasa amarillenta que se acumula en los orificios y pliegues. Estos cuadros son poco frecuentes y son descritos como "Seborragia" o con el impropio nombre de "Acné Sebácea".

1.3.4 Composición Química y pH del Manto Lípido

Los análisis microquímicos ponen en evidencia ciertas alteraciones en la composición de los lípidos epicutáneos -- (sobre la piel) en la seborrea pura, ya que hay un aumento relativo de los ésteres del colesterol con respecto al colesterol libre. Asimismo su pH está aumentando, tendiendo a la alcalinidad, por lo tanto presenta disminuida su capacidad autoesterilizadora.

1.3.5 Examen Microscópico de la Piel Seborréica

En la capa córnea se observa una hiperqueratosis difu

sa interfolicular muy discreta, pero se acentúa alrededor de la desenvocadura del orificio pilosebáceo, que contiene el filamento. Este filamento está constituido por grasa pura, larvas, hexápodos de un ácaro vermiforme saprófito: el "Dermodex folliculorum" y cantidades enormes de bacilo cocci-forme grampositivo, que Sabourand llamaba "Microbacilo de la Seborrea". El filamento seborréico no es igual al comedón, éste, como ya veremos, es producto de la dilatación quística de aquel, es un accidente de su evolución; en la seborrea hay por cada comedón, de 100 a 200 filamentos.

Los filamentos seborréicos, verdaderos quistes de retención de grasa o sebo, pueden ser sustituidos, especialmente en los adultos, por elementos muy parecidos colocados en el poro seborréico. Se atraen con facilidad y aparecen al microscopio como corpúsculos formados por haces o paquetes de pelos, dispuestos en forma paralela, muertos, sin médula ni pigmento, en número variable de 20 a 60 o más de 1 a 2 mm de largo con muy poca grasa. Su aspecto clínico es semejante al de comedones o "puntos negros" muy finos, pero estirando la piel y observando con una lente de aumento se comprueba que está formado por un penachito de pelos erectos, muy compactos, hasta llegar a dar la impresión de ser uno sólo muy grueso.

1.3.6 Acné Juvenil Polimorfa

El acné vulgar es una enfermedad inflamatoria crónica de los folículos pilosebáceos, que aparece en un terreno de

1.4 FORMAS CLINICAS DEL ACNE

Se distinguen varias formas clínicas de acné juvenil, basadas en el predominio de algunos de los elementos semiológicos, su carácter superficial o profundo y la eventual secuela cicatrizal. Entre estas formas se tiene:

a) Superficiales: Acné comedónica, papulosa, acné pustulosa, (estas formas no dejan cicatrices).

b) Profundas: Acné indurada, acné furunculosa, acné flemonosa, acné mentoniana, acné excoriada, (estas formas sí dejan cicatrices como secuela).

1.4.1 Acné Comedónica o Punctata

Es una forma superficial caracterizada porque los lugares afectados se hallan cubiertos de comedones. Los filamentos seborréicos se hacen concretos, toman color amarillento, difíciles de extraer, y cuando se logra hacerlo, no son blandos y blanquecinos sino duros y grisáceos, con una extremidad negruzca característica.

El acné comedónica, si no es seguida de una reacción inflamatoria ulterior, puede persistir indefinidamente, pues cuando se extrae un comedón, otro nuevo se forma en la cavidad al cabo de algún tiempo.

Cuando el folículo pilosebáceo queda vacío, deja ver una abertura del tamaño de una cabeza de alfiler, ligeramente rosada y que puede llegar a exudar una serocidad oleaginosa.

La forma quística es una variedad clínica frecuente. Se presenta como lesiones papuloides, blanquecinas, que raramente permiten observar el orificio folicular. La expresión da salida a un hilo de sebo blanquecino retorcido como una tirabuzón o viruta diferente del clásico comedón.

1.4.2 Acné Papulosa

En la mayoría de los casos, el comedón, al cabo de cierto tiempo sufre una reacción inflamatoria, que se manifiesta clínicamente por una mácula primero y después por una pápula de color rosado, en el centro de la cual se puede observar el comedón. La inflamación se debe primariamente a la acción de los ácidos grasos libres del sebo (poderosos excitantes). Una vez rotas las paredes del comedón, por la queratina, se produce en la dermis una reacción, por cuerpo extraño, a células gigantes.

1.4.3 Acné Pustulosa

Es llamada más exactamente pápulpustolosa. Se caracteriza por aparecer en el centro de la lesión papulosa una pústula, que es consecuencia de la exaltación de la virulencia de los Estafilococcus, que hace todavía más prominente la lesión. A la compresión se extrae una gota de pus amarillo, apareciendo el comedón en su centro como si fuera un cuerpo extraño. Esta forma clínica deja o no cicatriz, según la profundidad.

En la dinámica patológica de las lesiones pirógenas, intervienen la emigración bacteriana hacia la dermis y la fagocitosis por los polimorfonucleares del infiltrado inflamatorio.

1.4.4. Acné Indurada

Está constituida por lesiones granulomatosas profundas, localizadas en la dermis o en la hipodermis a las que desorganiza (inflamación química por los ácidos propiónicos del sebo, inflamación bacteriana, por la flora residente exacerbada) dejando una cicatriz residual. Son tubérculos y nódulos de evolución lenta que producen escasas molestias subjetivas y a cuyo nivel de la piel es de color rojo violáceo.

1.4.5 Acné Furunculosa

Se denomina así al proceso inflamatorio profundo de evolución aguda, semejante a un forúnculo.

1.4.6 Acné Flemonosa

Está caracterizado por la formación de abscesos profundos fluctuantes y dolorosos que acarrearán molestias subjetivas. Es rebelde al tratamiento, en algunos casos, los elementos pueden ser la consecuencia de pústulas que han hecho una evolución profunda.

1.4.7 Acné Mentoniana

Es una forma clínica que se localiza en el mentón, ata

ca de preferencia a las mujeres y en la mayoría de los casos se encuentra vinculada a trastornos menstruales.

1.4.8 Acné Excoriada

En niñas con disposición neurótica, la aparición de las diferentes eflorescencias despierta un deseo irresistible de exprimir sus lesiones provocándose numerosas excoriaciones. Estas corresponden a las excoriaciones neuróticas que pueden observarse aún en ausencia de acné.

1.5 ETIOLOGIA

El acné no es producido por un factor único, sino que es la consecuencia de un conjunto de determinantes etiológicos que actúan generalmente combinados con mayor o menor participación de cada uno de ellos.

1.5.1 Factores Genéticos

Antecedentes familiares de formas severas de acné.

1.5.2 Factores Hormonales

Las hormonas gonadales estrogénicas y androgénicas del ovario, testículo y corteza suprarrenal, al alterarse su equilibrio biológico a raíz de un aumento absoluto o relativo de las andrógenas, modifican la normal acción sinérgica sobre la estructura y funciones de la unidad pilosebácea, poniendo en movimiento el mecanismo patogénico del acné.

1.5.3 Factores Locales

Ciertas alteraciones morfológicas, funcionales y fisiocoquímicas de la unidad pilosebácea favorecen la formación del comedón (estrechez de la luz, anomalías del sebo, hiperqueratinización del orificio folicular, etc.)

1.5.4 Factores Alimentarios, Medicamentosos y Gastrointestinales

La excesiva ingestión de grasas (chocolates) o su deficiente metabolismo y una dieta rica en hidratos de carbono, en determinados sujetos, modifican la composición química del sebo, aumentan la acuosidad de la piel y crean condiciones que favorecen al acné. Asimismo, el consumo de halógenos o de alimentos ricos de ellos y algunos medicamentos exacerbaban las lesiones existentes o provocan la aparición de comedones. Los bromuros, yoduros, sales yodadas (con mucha menos frecuencia, salicilatos, barbitúricos, etc.)

También influyen desfavorablemente la constipación y diversas perturbaciones gastrointestinales.

1.5.5 Factores Emocionales

Aunque el acné no es una dermatosis esencialmente psicósomática, las causas emocionales pueden influir sobre su evolución. En cambio la influencia del acné sobre la psique del adolescente es innegable; éste magnifica su afección, creándose complejos.

1.6 EVOLUCION

Es crónica y se produce por brotes sucesivos de nuevos elementos; los brotes son a veces continuos e incesantes y otros son cíclicos, separadas las crisis por intervalos de calma. Las exacerbaciones coinciden ocasionalmente con alteraciones hormonales, transgresiones dietéticas o excesos físicos; en general no hay causa ostensible que parezca justificarlos. En el verano suelen haber remisiones. Espontáneamente comienza a declinar la erupción de los 22 a los 30 años de edad. Los elementos desaparecen sin dejar rastro o quedando cicatrices (acné atrófica), depende de la profundidad de la reacción inflamatoria, que suele ser motivo de consulta.

Casi siempre persiste la seborrea y en ciertos sujetos existe la tendencia a la aparición de un tipo de acné que se llama Rosácea (acné rosada) en la tercera o cuarta década de la vida. ^{1/}

1.7 TRATAMIENTO

El tratamiento puede ser local y general, y tiende a corregir o contrarrestar los factores locales o sistémicos que participan en el mecanismo etiopatogénico. Se trata de

^{1/} Quiroga, Marcial I. Guillot, Carlos F. Cosmética Dermatológica Práctica, 3ra. Edición, Editorial El Ateneo, Buenos Aires, 1969.

una cura relativamente prolongada y los métodos terapéuticos suelen ser molestos e incómodos, para obtener buenos resultados es necesario siempre contar con la colaboración del paciente.

El tratamiento general comprende el tratamiento integral reconstituyente, basado en corregir anemias, restablecer el equilibrio endocrino, tratar los trastornos metabólicos y las avitaminosis, calmar el sistema nervioso, suprimir los tóxicos y los focos sépticos (dentarios, amigdalinos, paranasales, intestinales, etc.) ^{1/}

Las bases del tratamiento local son:

1. Limpieza y desinfección de la piel.
2. Evacuación del sebo retenido
3. Normalización de la secreción sebácea.

La higiene local se hará usando jabones. Se toleran muy bien los jabones simples no excesivamente alcalinos o medicamentosos con azufre coloidal o alquitranes, y aquellos llamados convencionalmente ácidos o neutros. Los de tipo "abrasivo" que contienen polvos minerales que actúan por acción mecánica de la fricción sobre la hiperqueratosis, son también muy adecuados.

^{1/} Para nuestro estudio interesa el tratamiento local debido a que los métodos que se han seguido y los medicamentos utilizados, se ajustan a los indicados en el mismo.

Para perfeccionar la limpieza se suelen emplear lociones desengrasantes, astringentes y antisépticas.

Las máscaras faciales son un procedimiento cosmético que correctamente formulado es útil como detergente y desengrasante.

Para favorecer la evacuación del sebo se tratará de "decapar" por poros foliculares. Se puede aplicar por una hora, una crema queratolítica...

... Para favorecer el efecto contra la seborrea pura, hay pocos medicamentos activos; son tres los más conocidos que atacan a la misma en su lesión elemental o filamento seborréico y son por orden de valor: El azufre y sus compuestos, los alquitranes y los mercuriales.

El resorcinol, betanaftol, alcanfor, ácido salicílico, peróxido de benzoilo al 5%, etc. Son coadyuvantes que se agregan con frecuencia al azufre en el tratamiento de la seborrea y el acné facial; de igual forma algunos mercuriales que refuerzan la acción antiseborreica, aunque por sí solos no son muy activos. Con el azufre puede usarse el sulfuro de mercurio o cinabrio...

... La cantidad de azufre se condiciona a la intensidad de la enfermedad y a la resistencia cutánea comenzando por concentraciones débiles. A la mañana es retirada por el lavado y se vuelve a colocar, o se sustituye por una loción o

polvos azufrados de tipo cuticolor. Para las formas con mucha seborrea se aplicará en la noche, en vez de una loción acuosa, una con vehículo liposolvente. En aquellos procesos intensos y crónicos, con acentuada queratosis, se prefiere utilizar el azufre en bases más consistentes, pomadas o cremas empleando los excipientes grasos clásicos o sus modernos sustitutos hidromiscibles.

Hay una infinidad de lociones secadoras y exfoliantes disponibles, que consisten principalmente en combinaciones de azufre, resorcina y ácido salicílico.

En general son aplicadas ya sea por la noche únicamente o por la noche y durante el día.

Las preparaciones para el uso durante el día son incoloras, o bien, pigmentadas de manera que se pueden usar como maquillaje. ^{1/}

1.8 GENERALIDADES SOBRE LA ESTABILIDAD FISICA DE LOS MEDICAMENTOS RECETADOS MAS FRECUENTEMENTE

Además de la estabilidad química de la droga, que comprende la determinación del porcentaje de droga activa, de los conservadores y en algunos casos de la interacción con los excipientes y el envase, es necesario determinar la estabilidad física de una formulación, ya que durante el alma

^{1/} Quiroga, Marcial I. Guillot, Carlos F. Cosmética Dermatológica Práctica, 3ra. Edición, Editorial El Ateneo, Buenos Aires, 1969

cenamiento puede producirse la aparición de precipitados, - cambios en la solubilidad o en la velocidad de dilución, separación de fases en las emulsiones, etc. Esas modificaciones que aparentemente son inofensivos cambios físicos, pueden tener importancia fundamental en la efectividad terapéutica del medicamento...

... Además de las razones, el propósito y la necesidad de un estudio de estabilidad, surge otro punto: La necesidad de un período útil, lo que se conoce como fecha de vencimiento que debe estar claramente indicado en la rotulación.

Nuestras leyes requieren que los medicamentos cumplan con condiciones de pureza, inocuidad, potencia y efectividad y se considera como período útil el lapso durante el cual estas condiciones se mantienen dentro de ciertos límites.

1.8.1 Envejecimiento Acelerado

Los factores que pueden alterar un producto con el tiempo son: temperatura, radiaciones, humedad, oxígeno u otros gases atmosféricos, presión, solventes, cambios de pH, interacciones, contaminación microbiana, etc. Todos los métodos para estudiar la estabilidad deben tener en cuenta estos factores.

Generalmente los procesos de degradación son reacciones químicas que consumen energía y que pueden acelerarse por

La mayoría de los métodos de envejecimiento acelerado toman en cuenta este hecho y se fundamentan en mediciones de la velocidad de degradación a temperaturas superiores a la normal, para luego sacar inferencias de lo que sucedería a la temperatura ambiente.

1.8.2 Planteamiento del Estudio de Estabilidad

Los estudios de estabilidad de un fármaco pueden dividirse en dos partes: Estudios preliminares y estudios definitivos.

1.8.2.1 Estudios Preliminares. Con éstos se pretende determinar cuales son los principales factores que afectan el contenido de droga activa, la toxicidad, la efectividad y los caracteres farmacotécnicos y organolépticos. Para ello lo primero que debe realizarse es un estudio bibliográfico de la estabilidad de las drogas activas puras y de sus combinaciones si las hubiere...

... Luego se somete el fármaco elaborado a condiciones extremas de temperatura, luz, humedad, presión de gases, etc. y se determinan los factores que más lo afectan, para decidir después y sobre la base de esos datos, cual es la formulación más aceptable, así como también el envase más conveniente.

Al decir "condiciones extremas" nos referimos a condiciones realmente degradativas de la formulación, aunque sean muy anormales con respecto a las condiciones naturales, pues

to que lo que se pretende es determinar los parámetros que deterioran eficazmente al fármaco... Supongamos que el producto parece ser bastante estable frente a factores degradativos analizados, y que se comprueba cierta sensibilidad al calor excesivo. Se toma entonces un número conveniente de muestras y se les coloca en estufa a 100°C, de donde se retiran a las 4 horas, 8 horas, 24 horas, 32 horas, 2 días, 3 días, 5 días, etc. Analizando las muestras sacadas en cada tiempo, se tendrá en pocos días una idea bastante aproximada de la cinética de degradación...

... También en esta etapa pueden realizarse mediciones con formulaciones diferentes ya sea variación de excipientes, pH, forma farmacéutica, etc. Y en envases distintos (variación en la calidad del material del envase, del cierre, del agente conservador, etc.) a fin de decidir los más adecuados...

1.8.2.2 Estudios Definitivos. En el estudio definitivo se analiza el comportamiento del medicamento en su envase definitivo frente a distintos valores medidos de los factores que lo afectan y se extrapola a valores normales de éstos.

Generalmente uno de los factores degradantes (temperatura, humedad, oxígeno, luz, etc.) provoca la degradación con más efectividad que los otros, y entonces se somete la droga a condiciones extremas de ese parámetro. Puede suceder

que haya dos factores bastante similares en capacidad degradativa como temperatura y humedad. En ese caso, manteniendo constante uno de ellos, por ejemplo temperatura a 60°C, se somete el fármaco a valores extremos del otro parámetro (por ejemplo 80, 90, 100% de humedad) y se estudia la influencia de este último, haciendo valoraciones periódicas.

Paralelamente debe analizarse la influencia del otro factor manteniendo constante el que antes variaba (por ejemplo 50, 60 y 70°C de temperatura) con 80% de humedad, y así se tendrá por separado, el efecto de cada uno de los factores.

1.8.3 Influencia de la Humedad

Otro factor que puede acelerar la degradación de la droga, aparte de la temperatura, es la humedad... Hay que considerar la humedad proveniente de dos fuentes distintas: El agua residual que contiene el producto elaborado y la humedad atmosférica... La influencia de la humedad sobre la velocidad de reacción depende directamente de la temperatura, la cual acelera en la mayoría de los casos, todas las reacciones provocadas por aquella. Es decir que al tener un recipiente hermético que contiene una droga con cierto porcentaje de agua residual, será posible acelerar el proceso de degradación aumentando la temperatura. Al analizar distintos valores de ese porcentaje, se puede encontrar cuál es el límite de humedad permisible para obtener un período útil ra-

El dato que así se obtenga será tanto más cercano a la realidad cuanto más hermético sea el envase. Si éste es permeable a la humedad, al elevar la temperatura se provocará un descenso del contenido de agua por evaporación y difusión a través del envase... Otra forma que debe considerarse es la de la humedad circundante o ambiental, que no será necesario considerar en caso de envases herméticos o de preparados en solución.

La influencia de la humedad relativa ambiental también está en relación directa con la temperatura, y en cualquier estudio de su efecto debe hacerse a temperatura controlada.

Lo aconsejable es determinar la velocidad de reacción en ambientes de distintos porcentajes de humedad a temperaturas medidas y extrapolar luego los valores a condiciones normales.

1.8.4 Influencia de la Luz

Las reacciones fotolíticas no se aceleran por aumento de la temperatura, ya que su energía de activación es muy baja, sino por aumento de la intensidad lumínica.

La muestra se somete a radiación luminosa de tres fuentes distintas en intensidad y se calcula el tiempo en que la concentración ha disminuido a 90% para cada una de las tres

En los casos de drogas sensibles a la luz es más indicado proteger la preparación con un estuche perfectamente opaco que lleve la aclaración "no exponer a la luz solar" ya que los datos que se obtienen por envejecimiento acelerado por intensidad lumínica no resultan adecuados como dato final de período útil, pues las condiciones de radiación son mucho más difíciles de normalizar que las de la temperatura ^{1/}.

1.8.5 Esquema para determinar la Estabilidad

Puede dividirse en dos partes;

a) Exposición de la droga a pruebas aceleradas para conocer su período de vida en las condiciones de almacenaje.

b) Exposición a condiciones más realistas durante un período más prolongado en condiciones normales durante dos o tres años para confirmar las conclusiones a que se llegó en los ensayos anteriores.

1.8.6 Control de Estabilidad y Limitaciones de las Pruebas Aceleradas.

Para decidir sobre el tipo de control de estabilidad a desarrollar, es preciso tener en cuenta que las pruebas aceleradas tienen sus limitaciones derivadas de las propiedades físicas y químicas de las drogas y de las características de las formas farmacéuticas. Por ejemplo, no serán aconsejables las pruebas aceleradas tratándose de dispersiones de

^{1/} Sbarbati Nudelman, Norma. Estabilidad de Medicamentos, Editorial Ateneo, Buenos Aires, 1975.

metil celulosa y de colirios que contengan el polímero, pues coagula con el calor y a tanto más baja temperatura, cuanto mayor es la concentración en sales, alcohol, etc.

Por razones obvias las proteínas y drogas muy lábiles tampoco podrían someterse a condiciones climáticas extremas, lo mismo que las pomadas, emulsiones, supositorios de bajo punto de fusión, etc. ^{1/}

Nota: Es conveniente aclarar que para los ensayos de estabilidad realizados en este trabajo, no se siguió la disciplina que comprende la cinética química, ya que las pruebas que se hicieron fueron los más elementales ensayos físicos, para determinar algunos factores que pudieran afectar sus características organolépticas; sin la aplicación de ningún método químico que nos proporcionara resultados sobre la velocidad de degradación de cada una de las formas farmacéuticas preparadas. Ya que por la misma naturaleza química y física de casi todas las fórmulas aquí estudiadas, no son aconsejables las pruebas aceleradas.

1.9 ESPECIFICACIONES PARA UN EXCIPIENTE DE USO DERMATOLOGICO

Uno de los objetivos del trabajo es determinar un vehículo aceptable que cumpla con las condiciones propias para un producto dermatológico cosmético como las siguientes:

- a) Estabilidad frente a los agentes exteriores.
- b) Composición constante
- c) Carencia de propiedades tóxicas, irritantes y sensibilizantes.

^{1/} Helman, José. Farmacotecnia Teórica y Práctica. Editorial Continental, S.A., México, 3ra. Edición Tomo VII. 1982.

- d) Afinidad con la piel, debiendo ser miscible con sus secreciones oleosas y acuosas.
- e) p^H adecuado, de preferencia ácido o neutro.
- f) No reaccionar con las sustancias activas o medicamentos que incorpore.
- g) No poseer olor ni color desagradable, no manchar y de preferencia que sea posible su eliminación por arrastre con agua.
- h) Debe ser flexible, de adecuada consistencia, untuosidad y permanencia de modo que se extienda y contacte bien con la piel.
- i) Capacidad para incorporar medicamentos lipo e hidrosolubles de reacción ácida, neutra o alcalina.
- j) Capacidad para mantener o liberar la sustancia activa, según convenga.
- k) Ser hidrófilo (capacidad de absorción de agua).
- l) Ser eficaz sobre todos los tipos de piel, tanto alípicas como oleosas, deshidratadas como hidratadas.

Hasta la fecha no se ha encontrado el excipiente ideal, que posea todas estas características. Debemos conformarnos con preparados que combinen varios de estos requisitos y en cada caso particular se elegirán a aquellos que se conformen especialmente al fin requerido. ^{1/}

1.10 DEFINICION DE TERMINOS DEL TRABAJO

1.10.1 Forma Farmacéutica

Es una droga o asociación de drogas, transformada por uno o más procedimientos farmacotécnicos, a fin de que adquiriera caracteres físicos y morfológicos particulares, para facilitar su administración y la acción farmacológica. Son esas características físicas y morfológicas las que constituyen la esencia de la forma, que según la acepción gramatical es "la figura exterior de las cosas". Esta forma es por supuesto particular para cada uno de los géneros de preparados que se derivan, los que se distinguen con nombres propios como son: Polvos, pomadas, soluciones, tinturas, extractos, jarabes, píldoras, comprimidos, etc.^{1/}

Otra definición de forma farmacéutica es: la presentación de distintas formas que tiene una medicina, según el efecto que se desee y el agente activo que interviene en la composición.^{2/}

1.10.2 Medicamento

Es toda droga o preparación efectuada con drogas, que por su forma farmacéutica y su dosis pueden destinarse a la curación, al alivio, a la prevención o al diagnóstico de las

1/ Helman, José. Farmacotecnia Teórica y Práctica, Tomo VII, 3ra. Edición, Editorial Continental, S.A. México, 1982.

2/ Pons, Agustín P. Revisión General Enciclopedia Médica del Hogar, 7a. Edición, Editorial Argos Vergara, S.A. México, 1983.

enfermedades de los seres vivientes. También se entiende por medicamentos (o preparación farmacéutica) toda sustancia o composición elaborada, puesta en venta o presentada para su empleo:

a) Para tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad, un estado físico anormal o sus síntomas, tanto en el hombre como en el animal.

b) Para restaurar, corregir o modificar funciones orgánicas en el hombre o en el animal. 1/

1.10.3 Cosmético

Son las preparaciones y sus componentes (excepto el jabón), destinadas a ser aplicadas al cuerpo humano o a una parte de él, con el fin de limpiarlo, hacerlo atractivo, embellecerlo o alterar su apariencia, y sin que posea o se le atribuyan acciones terapéuticas curativas o preventivas propias de los medicamentos.

Desde el momento en que estos productos por su composición, posean o se les atribuyan acciones terapéuticas, se les considerará como medicamentos. 2/

1/ Helman, José. Farmacotecnia Teórica y Práctica, Tomo I. Editorial Continental, México, 1982.

2/ Helman, Ob. Cit.

1.10.4 Investigación Clínica

En la investigación clínica se somete a comprobación la efectividad del producto en una muestra representativa de pacientes, incluyendo sus posibles efectos secundarios y contraindicaciones. ^{1/}

1.10.5 Barros o Espinillas

Pueden describirse como concentración de sebo por obstrucción mecánica, que se oxida y absorbe la suciedad superficial. Antiguamente se creyó que era una infección secundaria debido al S. epidermidis y al bacilo del acné, que al entrar en el folículo abierto producían una irritación, la cual a su vez originaba una proliferación, en la capa córnea de la piel, formándose pápulas y el estado pustular característico. Hoy se considera que la formación de una espinilla es de efecto fisiológico y que la obstrucción mecánica así considerada, es la que puede originar la subsecuente supuración^{2/}.

1.10.6 Comedón

Es la lesión elemental del acné juvenil y puede considerarse como un producto de la dilatación quística del filamento seborréico; como un filamento viejo, enquistado, hipertrofiado, con envoltura córnea, conteniendo grandes masas del

^{1/} Farmaceutical Information To Geygi, Sandoz, Roche, Ciba.

^{2/} Merck Sharp & Dohme. Manual Merck de Diagnóstico y Terapéutica. Laboratorio Internacional (M.S.D.), 4a. Edición, Rahway, New Jersey

Corynebacterium acné; su masa córnea sebácea ocupa un orificio folicular dilatado; su posición exterior negruzca, que le ha valido la denominación vulgar de "punto negro", para unos, debido a la acción de las oxidasas producidas durante el metabolismo de los microorganismos del comedón ^{1/}.

1.10.7 Filamento Seborréico

Es la lesión elemental de la seborrea y se halla constituido por un cilindro graso contenido en el orificio pilosebáceo, que la expresión hace salir fácilmente sin envoltura córnea y que se vierte en la piel para renacer en la profundidad.

Son verdaderos quistes de retención de grasa o sebo, se extraen con facilidad y aparecen en el microscopio como corpúsculos formados por haces o paquetes de pelos, dispuestos en forma paralela, muertos, sin médula ni pigmento, en número variable de 20 a 60 ó más, de 1 a 2 mm de largo con muy poca grasa. Su aspecto clínico es semejante al de comedones o "puntos negros" muy finos; pero estirando la piel y observando con una lente de aumento se comprueba que está formado por un penachito de pelos erectos, muy compactos hasta llegar a dar la impresión de ser uno sólo muy grueso.

^{1/} Kennet, A. T. Manual de Terapéutica Dermatológica, versión español por Jorge Vidal Illiteras, Barcelona Salvat, 1976.

1.10.8 Seborrea

Significa etimológicamente "flujo de grasa" y se conoce con ese nombre a un trastorno funcional de las glándulas sebáceas caracterizadas por la producción exagerada de sebo, que está modificado en su composición.

A medida que se va entrando a la pubertad, se comienzan a observar los cambios. Los orificios pilosebáceos hasta entonces invisibles, se hacen frecuentemente perceptibles a la vista e incluso al tacto, especialmente en la cara. Pierde la piel su primitiva finura, haciéndose más gruesa y a consecuencia del espesor aumentado, el orificio folicular parece hundido dando a la superficie un aspecto acolchonado. Un flujo sebáceo continuo unta la piel, especialmente en ciertas zonas. 1/

Es una disfunción cutánea caracterizada por descamación y alteración funcional de las glándulas sebáceas y afecta principalmente las zonas con numerosas glándulas, tales como el cuero cabelludo, la frente, alrededor de la nariz, en el pecho, etc. La seborrea empieza en la pubertad, que es la época en que crecen las glándulas sebáceas y son más activas 2/.

1/ Quiroga, Marcial I; Guillot, Carlos F. *Cosmética Dermatológica Práctica*, 3ra. edición, Editorial El Ateneo. Buenos Aires, 1969.

2/ Pons, Agustín Pedro. *Enciclopedia Médica del Hogar*, 7a. Edición, Editorial Argos Vergara, S.A. México, 1983.

1.10.9 Sebo

Es una secreción de las glándulas sebáceas de la piel, que se compone de distintas sustancias grasas y de ácidos grasos libres. Forma una delgada capa de grasa que impide la desecación de la piel y la mantiene flexible.

Algunos de los ácidos grasos del sebo poseen cierta acción bactericida. 1/

1.10.10 Normalización

Reglamento de las dimensiones, calidades, condiciones de los factores y componentes que intervienen en la preparación de un producto, con el fin de simplificar operaciones y reducir al máximo los factores de error para obtener un producto de óptima calidad reproducible. 2/

1.10.11 Tixotropía

Es la propiedad que presentan las suspensiones debido a la selección del agente espesante apropiado. Consiste en que su sedimentación es muy lenta, formando un gel y cuando se agita para tomar la dosis, la viscosidad disminuye, el producto se fluidifica, lográndose una mejor homogenización, - asegurándose así la dosis apropiada del principio activo.

1/ Pons, Agustín Pedro. Enciclopedia Médica del Hogar, 7a. Edición, Editorial Argos Vergara, S.A. México, 1983.

2/ León Saleh, Mirian Adela. Instructivo para la elaboración de un trabajo de normalización para formas farmacéuticas. San Salvador, El Salvador. Universidad de El Salvador. 1990.

Luego al dejarla en reposo, la viscosidad vuelve a su valor inicial y se rehacen las condiciones de estabilidad del sistema. Es lo que se conoce como sistema Gel-Sol-Gel. ^{1/}

1.10.12 Lipidización

Es un trastorno fisiológico que conlleva a la lipido-
sis; éste, es un término general que se aplica a todas las
enfermedades caracterizadas por acumulación anormal de lípi-
dos en los tejidos o en el líquido extracelular. Algunas ve-
ces se restringe exclusivamente a las anomalías del meta-
bolismo de determinados lípidos que son hereditarios. ^{2/}

1.11 FORMAS FARMACEUTICAS

1.11.1 Pastas Dermatológicas

Son preparaciones empleadas en la práctica de dermato-
logía, usualmente consistentes, menos grasosas y más absor-
bentes que los ungüentos debido a una alta proporción de com-
ponentes en polvo tales como: Almidón, óxido de zinc, carbo-
nato de calcio y talco en la base. Las pastas absorben las
secreciones cerosas y son preferidas para lesiones delicadas
porque tienen una tendencia a penetrar lentamente. ^{3/}

^{1/} Helman, José. Farmacotecnia Teórica y Práctica, Edición Con-
tinental, México. 3ra. Edición, 1982.

^{2/} Braunwald, Eugene; Isselbacher, Kut J. Medicina Interna,
4a. Edición en español. Editorial Fournier, S.A. México, 1974.

^{3/} Osol - Hoover, Remington's. Pharmaceutical Sciences. 15a. Edi-
tion. Mack Publishing Company, Pennsylvania 1975

Las pastas dérmicas son preparados farmacéuticos de aplicación cutánea, de consistencia elevada debida a la gran proporción de polvos que se les incorpora (almidón, óxido de zinc, carbonato cálcico, talco caolín, azufre, etc.) Esta característica las diferencia fundamentalmente de las pomadas propiamente dichas. Cuando el excipiente usado no es un cuerpo graso o una mezcla de éstos, sino agua y glicerina, las pastas dérmicas reciben el nombre de pastas dérmicas - acuosas.

La perfecta preparación de las pastas exige una repartición homogénea de los principios activos que se incorporan, por lo que éstos se micronizan previamente y tamizan. Según la naturaleza de los mismos, las pastas dérmicas gozan de propiedades antisépticas, astringentes y protectoras. ^{1/} Son conocidas también como máscaras de belleza y de acuerdo con su textura, existen dos categorías: las que son muy viscosas, incapaces de fluir, conocidas como pastas (cremas con un alto contenido de polvos) y las poco viscosas capaces de fluir. ^{2/}

1.11.2 Creimas

Farmacéuticamente las cremas son emulsiones sólidas conteniendo suspensiones o soluciones de agentes medicinales

^{1/} Del Pozo, A. de Iriarte; E. Gastón. Enciclopedia Farmacéutica. Editorial Científico Médica. Barcelona 1963. Tomo II.

^{2/} Helman, José. Farmacotecnia Teórica y Práctica, Editorial

para aplicación externa. Este tipo de preparaciones debería estar clasificados como unguentos. 1/

Otra forma de suspensiones pulverulentas es en la fase acuosa de una emulsión tipo aceite en agua. Evitan el uso de "base para polvos" o la substituyen aumentando la opacidad o la adherencia del empolvamiento o empolvado posterior.

Se usan los polvos en preparación del 10 - 20% con la emulsión; el óxido de titanio, talco, estearato de magnesio, óxido de zinc, son los más comunes que se mezclarán bien, se perfumarán y colorearán. Como vehículo se elegirá una crema evanescente moderna. 2/

Hay otra presentación que se puede considerar como un tipo moderno de polvo facial, pero en este caso se usa como base una emulsión. Es decir que los constituyentes normales de un polvo facial común, son mezclados con sustancias grasas y materiales miscibles en agua, formando una pasta consistente algunas veces similar a un polvo crema. Es bastante útil para cubrir manchas de la piel. 3/

1/ Osol - Hoover, Remington's. Pharmaceutical Sciences, fifteenth edition, Mack Publishing Company, Pennsylvania, 1975.

2/ Quiroga, Marcial I; Guillot, Carlos F. Cosmética Dermatológica Práctica, 3ra. Edición, Editorial El Ateneo, Buenos Aires, 1969.

3/ Howard, G. M. Perfumes, Cosméticos y Jabones. 3ra. Edición Editorial Commtee. 1973.

Existen otras cremas que se conocen como cremas bases de maquillaje. Están elaboradas sobre las cremas bases y evanescentes para lo cual se le incorporan: un pigmento blanco, generalmente dióxido de titanio, que le da poder cubriente y luego, diferentes pigmentos derivados del óxido de hierro, que le confieren tonalidades diversas...

... Otra forma de presentación son los coloretes en cremas. Se conoce como colorete a todo cosmético que sea capaz de brindar al rostro una tonalidad roja. Las cremas son precisamente unas de las formas más antiguas de coloretes...

... También son conocidas las cremas evanescentes, cuya característica principal es dejar sobre la piel una película mate sin sensación grasa. Por su alto contenido de agua, que se evapora rápidamente al extenderse la crema sobre la piel y el carácter algo astringente que presentan, dan la sensación de una muy rápida penetración o desaparición y de allí su nombre.

Son excelentes bases de maquillaje, ya que el polvo se adhiere sin dificultad sobre la película residual, y a su vez, resultan más fáciles de retirar con la crema de limpieza. ^{1/}

^{1/} Helman, José. Farmacotecnia Teórica y Práctica, 3ra. Edición. Editorial El Ateneo, Buenos Aires, 1969.

1.11.3 Lociones

Generalmente son suspensiones líquidas o dispersiones preparadas para aplicación externa. En dermatología frecuentemente se preparan lociones conteniendo sustancias con acción antiséptica, astringente, germicida, para ser usada en el tratamiento o prevención de varios tipos de enfermedades de la piel y dermatitis. En muchos casos el aspecto cosmético de la loción es de gran importancia. ^{1/}

Otra presentación de loción es la que se conoce en cosmética como polvos líquidos. Están formados por polvos coloreados y perfumados en suspensión coloidal, en proporciones del 15 al 20% en una mezcla de agua, alcohol y glicerina. Se usan polvos inertes pesados para que no floten en la superficie, de preferencia óxidos de titanio, caolín y carbonato de calcio, un agente dispersante como la caseína soluble, la metil celulosa y el P.V.P., se usan para estabilizar la suspensión y favorecer la adherencia del polvo sobre la piel. Como colorantes se usan pigmentos inertes inorgánicos abri-llantados casi siempre por lacas insolubles orgánicas. ^{2/}

Las suspensiones para el acné constituyen una formulación clásica, donde se aúnan las acciones de limpieza y reno

^{1/} Osol - Hoover, Remington's. Pharmaceutical Sciences fifteenth edition, Mack Publishing Company, Pennsylvania, 1975.

^{2/} Quiroga, Marcial: Guillot, Carlós F. Cosmética Dermatológica

vación de los tapones de sebo, que obturan los folículos y dan origen a los puntos negros o comedones, son la antiséptica, descongestiva y de maquillaje. El vehículo no debe ser grasoso.

Estas fórmulas son ejemplos típicos de lo que llaman "Cosmético Medicado" o "Cosmético Dermatológico". ^{1/}

1.11.4 Polvos Compactos

Son polvos coloreados y perfumados de uso facial, manteniéndose en cohesión por distintos procedimientos. (moldeos, compresión en seco o húmedo) pero que se desprenden al ser frotados. ^{2/}

El procedimiento de moldeo da productos de inferior calidad, el polvo se mezcla con sulfato de calcio, se humedece y se seca dentro de moldes. Los más perfectos son los preparados por compresión en seco en prensas especiales dentro de variadas formas de matrices de distintos tamaños.

Es el procedimiento menos común por requerir de costosas instalaciones. El procedimiento de compresión húmeda consiste en amasar el polvo con un agente de ligadura, en general, líquidos mucilaginosos o resinosos. La compresión

^{1/} Quiroga, Marcial; Guillot, Carlos F. Cosmética Dermatológica Práctica, 3ra. Edición, Editorial El Ateneo, Buenos Aires, 1969.

de la mezcla debe ser tal que el polvo compactado debe salir fácilmente cuando se frote con una esponja, lo mismo la adición del agente de ligadura debe ser bien controlado, que lo compactado resista bajo condiciones normales de uso y almacenaje.

El método más común de elaboración es el de compresión húmeda. Este tipo de polvos lleva en su composición un buen porcentaje de talco, además lleva generalmente almidón que por su propia naturaleza presenta propiedades de ligado, previniendo así la rápida quebradura de la tableta comprimida; aunque no es aconsejable que vaya en grandes proporciones porque formaría un compacto demasiado duro, que al frotar con una esponja no suelte el polvo, sino que se forme una capa lustrosa. Cuando el almidón se encuentra en pequeñas proporciones deberá ser incluido en la fórmula, otro tipo de agente ligante como: gomas de acacia, o tragacanto, líquidos resinosos tales como benzoína o tolú.

Ultimamente el tipo original de polvos compactos ya no es tan usado, en su lugar se usan otras presentaciones pero que se presentan o difieren un poco en su formulación.^{1/}

El principal problema en la manufactura de un compacto, es mantener constante la densidad de la mezcla y el grado de humedad...

1/ Howard, G. M. Perfumes, Cosméticos y Jabones. 3ra. Edición, Editorial Commtee. 1973.

... Los polvos compactos, como volátiles pueden presentar distinto poder cubriente y entonces se clasificarán en: livianos, medianos y pesados, siendo aptos para cutis secos, normales, grasos y muy grasos respectivamente.

Los agentes aglutinantes pueden ser: soluciones acuosas de gomas naturales o sintéticas, con humectantes o plastificantes. Emulsiones ya sean de agua en aceite o de aceite en agua. Sustancias lipófilas solas o mezcladas como miristato de isopropilo, estearato de aluminio, lanolina y - aceite mineral mezclados. ^{1/}

^{1/} Helman, José. Farmacotecnia Teórica y Práctica, Tomo VII. 3ra. Edición. Editorial Continental, S.A. México, 1982.

2.1 INVESTIGACION DE CAMPO

2.1.1 Entrevista

Para determinar el número de médicos especialistas - en Dermatología, se consultó a las dos asociaciones de Dermatología que existen en el país, siendo éstas, "La Sociedad Dermatológica de El Salvador" y la "Academia de Dermatología de El Salvador", las que consideran que hay un total de 17 especialistas inscritos, 8 y 9 respectivamente; de los cuales se entrevistaron 16, lo que equivale al 94.11%, que constituye la muestra representativa de nuestra investigación, que se calculó según la ecuación que corresponde al método estadístico "La Muestra Aleatoria Proporcional Estratificada", la cual es:

$$n = \frac{Z^2 P Q N}{(N-1)E^2 + Z^2 PQ} \quad \underline{1/}$$

1/ Planas Chinchilla, Néstor Jaime, "Guía de Aplicación de un Sistema de Salarios por Incentivos en la Industria", Vol. I, San Salvador, El Salvador, Universidad de El Salvador 1980.

En donde:

n = Tamaño de la muestra

Z = Coeficiente de confiabilidad

P = Probabilidad de encuestar a todos los especialistas

Q = Probabilidad de no encuestar a todos los especialistas

N = Tamaño de la población

E = Error muestral

Los valores E y Z pueden ser obtenidos como sigue:

E: Es el error muestral máximo. Un investigador debe especificar el máximo error muestral que está en condiciones de aceptar para su estudio muestral ^{1/}.

Viene dado por:

$$E = \sqrt{\frac{P \times Q}{N}}$$

En donde se consideró, debido a la disponibilidad de entrevistar, que:

P = 85%

Q = 15%

^{1/} Shao, Stephen, Estadística para Economistas y Administradores de Empresas, 8a. edición, en español, Editorial Herrera Hermanos, S.A., México 1973.

Como

Z: Es establecida mediante el nivel de confianza del intervalo como se muestra en la tabla 13-1, (Confere 1, Página No. 45).

Y

estableciendo el intervalo de confianza para este caso, del 95%, corresponde para Z un valor de 1.96.

Aplicando la ecuación (1).

$$n = (1) \frac{(1.96)^2 \times 0.85 \times 0.15 \times 17}{(17-1)(0.087)^2 + (1.96)^2 (0.85)(0.15)}$$

$$n = 13.63$$

Este dato nos dice que el número mínimo de entrevistados sería de 14, y en este trabajo se entrevistó a 16 Dermatólogos; constituyendo aproximadamente el 99% de confiabilidad de la muestra.

2.1.2 Cuestionario

La entrevista se realizó mediante un formulario elaborado con 13 interrogantes (Ver anexo B) referente a la afección, con el fin de lograr los siguientes objetivos:

a) Conocer la incidencia de la enfermedad en nuestro medio.

b) Conocer la clasificación de los tipos de acné y de la piel, para la distribución de muestras a los pacientes.

c) Conocer cuales son los principios activos que comúnmente usan los especialistas para combatir la enfermedad.

d) Conocer la aceptabilidad que pueda tener el producto medicado, elaborado con características cosméticas en forma de crema, pasta, loción y polvos compactos.

2.1.3 Evaluación de Encuesta realizada a Dermatólogos, sobre afección de Acné.

2.1.3.1 Incidencia.

Tabla 1

Pacientes/mes	58
Formas Clínicas	% de Frecuencia
Comedónica	35.41
Pápulo-pustuloso	20.84
Quístico abscesos	2.08
Cicatrizar	4.17
Nodular quístico	6.25
Micropapular	2.08
Vulgar	14.58
Juvenil polimorfo	12.50
Inflamatorio	2.08

2.1.3.2 Tratamientos aplicados

Tabla 2

P. Activos	Por su acción	Por su uso	Por su eficacia
Acido Retinoico			
Acido Salicílico			
Resorcina	Queratolíticos	32.78	29.17
Tetraciclina			
Eritromicina	Antibióticos	31.14	12.58
Azufre	Antiseborreicos	11.47	18.75
Alcohol			
Acetona			
Cloroformo	Desengrasantes	8.2	18.75
Oxido de Zinc	Astringentes	3.3	4.37
Yodo	Antisépticos	3.3	9.30
Carbonatos			
Jabones abrasivos	Abrasivos	3.3	3.00
Esteroides	Otros	6.6	4.17

2.1.3.3 Forma Farmacéutica usada según Clase de Piel

Tabla 3

Forma Farmacéutica	Clase de Piel		
	Grasa	Mixta	Seca
Loción	25.0 %	8.33%	-
Pasta	-	10.42%	4.17%
Crema	-	2.08%	16.67%
Loción/Crema	2.08%	6.25%	2.08%
Polvos Compactos	-	-	-
Ninguna de las investigadas	6.25%	6.25%	10.42%

2.1.3.4 Opinión de los Dermatólogos con respecto a los Productos que se encuentran en el Mercado.

Tabla 4

Con respecto a la calidad		Aceptabilidad Cosmética
Buenos	43.75%	62.50%
Regulares	50.00%	12.50%
Malos	-	6.25%
Abstención	6.25%	18.75%

Observaciones

En la evaluación de la encuesta realizada a Dermatólogos, se hace un resumen de los resultados, contemplando, la información de mayor relevancia que permita el logro de los objetivos planteados. Es por ello que las respuestas a algunas preguntas que aparecen en el cuestionario (Ver Anexo No. B), no se encuentran en ninguna de las tablas relacionadas con el mismo; por lo tanto, tampoco existe una secuencia de las respuestas conforme al orden en que se cuestiona sino que se agrupan por similitud en las mismas.

Para una mejor interpretación de los resultados, ver Anexo No. B y Resumen General en Capítulo IV, Pág. 116.

2.2 FORMULACION O DISEÑO DE FORMULA

Después de hacer ensayado distintas concentraciones de algunos componentes químicos, en las fórmulas desarrolladas, se lograron normalizar 4 presentaciones tal como sigue:

Componentes Químicos	Forma Farmacéutica			
	Crema	Polvos Compactos	Pasta	Loción
Azufre Coloidal	5 %	5 %	6 %	7 %
Acido Salicílico	1.5 %	1.5 %	2 %	2 %
Alcohol estearílico	20.5 %	-	-	-
Alcohol rectificado	-	-	-	25.5 %
Agua destilada	30.31%	-	-	25 %
Aroma	-	1 %	0.5 %	0.5 %
Caolín	-	9 %	-	-
Estearato de Zinc	-	3.5 %	-	-
Glicerina	-	0.5 %	-	20 %
Hexaclorofeno	1 %	1 %	1 %	1 %
Hidrocortizona	0.5 %	0.5 %	0.5 %	-
Metil celulosa al 3%	-	2 %	-	3 %
Metil parabén	0.02%	-	-	-
Oxido de zinc	-	25 %	25 %	5 %
Propil parabén	0.012%	-	-	-
Polietilenglicol 400	-	-	32.7 %	-
Polietilenglicol 4000	-	-	21.8 %	-
Propilenglicol	9.84%	-	-	-
Petrolato blanco	20.5 %	-	-	-
Pigmento	8 %	8 %	8 %	8 %
Resorcina	2 %	3 %	3 %	3 %
Talco	-	40 %	-	-
Sodio laurilsulfato	0.82%	-	-	-

2.3 EQUIPO Y MATERIALES

- Balanza de Ostwald
- Balanza granataria de 2.5 kg., sensibilidad de 0.1g. modelo 700
- Balanza de torsión
- Baño de María con termostato a 45°C, Lab Line Instrumental Inc.
- Cajas de Petri (20 x 100).
- Cristalería en general
- Estufa Thelco, modelo 16 de 100 a 300°C
- Homogenizador eléctrico Erweka tipo HO
- Homogenizador Manual
- Incubadora Napco, modelo 320 a 35 - 37°C
- Molino de Bolas, Erweka tipo KMO
- Mezcladora Cúbica de Polvos, tipo KB 15 y KB 20
- Molino de tres rodillos, Erweka, tipo Sm y SMS
- Máquina Compactadora de Polvos
- Medidor de Zonas de Inhibición, fisher Lilly
- Mortero y sus pistillos
- pHmetro Perkin Elmer
- Tamiz Vibrador Erweka, tipo VT/VS
- Viscosímetro Brookfield, modelo L.V.T.

2.4 MATERIA PRIMA

- Azufre coloidal
- Acido salicílico
- Alcohol estearílico

- Alcohol rectificado
- Agua destilada
- Aroma
- Caolín
- Estearato de zinc
- Glicerina
- Hexaclorofeno
- Hidrocortizona
- Metil celulosa, (3%)
- Metil parabén
- Oxido de zinc
- Propil parabén
- Polietilenglicol 400
- Polietilenglicol 4000
- Propilenglicol
- Petrolato blanco
- Pigmento
- Resorcina
- Sodiolauril sulfato
- Talco

2.5 REACTIVOS

- Acido sulfúrico al 1%
- Peróxido de hidrógeno al 3%
- Solución amortiguadora de fosfato de $pH\ 6.9 \pm 0.1$
- Solución salina al 0.9% y 8.5%
- Solución de cloruro de bario al 1%

- Solución acetona (30 ml.), alcohol (70 ml.)
- Solución alcohólica de safranina al 2.5%

2.6 MEDIOS DE CULTIVO

- Cisteina tripticasa agar (C.T.A.)
- Tripticasa Soya Agar (T.S.A.)
- Plasma citratado de conejo

2.7 METODOS DE PREPARACION, ENSAYOS FISICOS, FISICO-QUIMICOS Y MICROBIOLOGICOS. RESULTADOS E INTERPRETACION PARA CADA FORMA FARMACEUTICA

2.7.1 Preparación de loción

- Cada uno de los polvos se micronizó y tamizó hasta tamaño impalpable.

- A excepción del hexaclorofeno, se mezclaron todos los polvos durante 15 minutos.

- Se hizo núcleos con la mezcla de polvos, agente sus pensador (metil celulosa) y glicerina.

- El hexaclorofeno, el ácido salicílico y resorcina; se disolvieron en alícuotas de alcohol.

- Se incorporaron las premezclas de alcohol y el agua, a la mezcla preparada anteriormente con glicerina hasta completar volumen.

2.7.1.1 Ensayos Físicos y sus Resultados

2.7.1.1.1 Determinación de Viscosidad. Se realizó solamente para esta presentación, utilizando para ello el viscosímetro de Brookfield, modelo L.V.T. y los parámetros tomados en cuenta fueron:

- a) Temperatura constante a 25°
- b) Número de Revoluciones
- c) Número de spin en el aparato

El método utilizado fue el siguiente:

- Colocar muestra en beakers de 600 mls. que sea cubierto con sus dos terceras partes de la muestra.
- Llevar a temperatura de 25°C
- Adaptar al aparato el spin No. 2 (aspa grande) y regular hasta llevar a cero.
- Colocar muestra manteniendo la temperatura a 25°C y sumergir el spin en ella.
- Conectar el aparato y ajustar las revoluciones a 10
- Verificar la determinación, controlando la temperatura constantemente.
- Repetir las lecturas con 20 y 50 revoluciones usando para ello los spins 3 y 4.

2.7.1.1.2 Resultados

Tabla 5

Resultados de Viscosidad

Número de Spin	Número de Revoluciones	Lectura de Centipoises	Promedios
2	10	690	596.66
	20	598	
	50	502	
3	10	700	606.66
	20	610	
	50	510	
4	10	750	633.33
	20	625	
	50	525	

Se tomó varias lecturas con el mismo spin y diferentes revoluciones, para sacar un valor promedio; lo mismo se hizo para cada cambio de spin y obtener así datos más confiables.

Se usa diferentes tamaños de spines, según la viscosidad de la muestra a la cual se le va a hacer la lectura. El tamaño de los utilizados en este ensayo va en orden descendente es decir el $2 > 3 > 4$ y así se tiene que:

- Para una muestra de alta viscosidad es más adecuado el uso del spin No. 2

- Para una muestra de media viscosidad, el spin No. 3
- Para una muestra de baja viscosidad, el spin No. 4

A continuación se da una lista de ejemplos de sustancias de distinta viscosidad, dentro de las cuales, por semejanza en su naturaleza física, se puede ubicar la loción - aquí preparada, en las de Media Viscosidad.

Sustancias de Baja Viscosidad

- Ceras calientes
- Tintas
- Soluciones cuyo vehículo es el agua

Sustancias de Media Viscosidad

- Cremas Fluidas
- Gomas
- Adhesivos
- Pinturas
- Barnices

Sustancias de Alta Viscosidad

- Pasta de dientes
- Geles
- Chocolates, etc. ^{1/}

^{1/} Catálogo Brookfield Engineering Laboratories INC Massachusetts, U.S.A.

2.7.1.1.3 Determinación de Densidad. Se utilizó la balanza de Ostwald manteniendo la temperatura constante.

El método utilizado fue el siguiente:

- Se llevó la muestra a una temperatura de 20°C y se colocó en probeta para densímetro.
- Suspender el lastre en el brazo de la balanza, e introducir en la muestra de manera que quede sumergido en ella.
- Determinar la lectura, midiendo el empuje que experimenta el lastre, colocando pesas en el brazo de la balanza con ranuras graduadas.
- Usar las pesas necesarias para obtener una lectura hasta la tercera cifra decimal.
- Desmontar y limpiar bien el equipo. ^{1/}

2.7.1.1.4 Resultado. La densidad resultante para la loción, a una temperatura de 20°C, fue de 1.342 gr/ml.

2.7.1.1.5 Velocidad y altura de Sedimentación. Para este ensayo se usó el agente suspensor en dos concentraciones, las cuales resultaron ser las más aceptables después de investigar varios agentes suspensores y a diferentes concentraciones; para lo que se empleó el método siguiente:

^{1/} Martín, Cook, Levallen, Osol, Tice Van Metter. Farmacia Práctica de Remigton, 2a. Edición, UTEHA, México, 1965.

a) Poner en observación un total de 12 muestras, 6 con agente suspensor de una concentración determinada (2%) y las otras 6 con otra concentración (3%) en probetas de 10, 25, 50, 100, 250 ml y beaker de 250 ml.

b) Colocar las muestras en superficie plana y observar al inicio cada cuatro horas, después cada 24 horas, sin remover, durante 10 días consecutivos, midiendo sus alturas en cada caso.

2.7.1.1.6 Resultados

Tabla 6

Velocidad y Altura de Sedimentación para Loción

Concentración de Agente Suspensor	Volumen de contenedor de Muestra en mls.						Tiempo de Observación (días)
	10	25	50	100	250	beaker 250	
2% Altura o Sedimen <u>to</u> .	0	0	0	0	0	0	1.0
	0	0	0	0	0	0	2.0
	0	0	0	0	0.5	1.0	3.0
	0	0.5	0.5	1.0	1.0	1.5	4.0
	0	0.5	0.5	1.0	1.5	2.0	5.0
	1.0	1.0	1.5	2.0	2.5	2.9	6.0
	1.0	2.0	2.5	2.5	3.0	3.5	7.0
	2.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5	8.0
	2.0	4.5	5.0	5.3	6.0	6.0	9.0
	2.5	5.5	5.8	6.2	6.8	7.3	10.0
3% Altura o Sedimen <u>to</u> .	0	0	0	0	0	0	1.0
	0	0	0	0	0	0	2.0
	0	0	0	0	0	0	3.0
	0	0	0	0	0	0	4.0
	0	0	0	0	0.5	0.5	5.0
	0	0	0.2	0.3	0.6	1.0	6.0
	0	0.2	0.5	0.8	1.2	1.5	7.0
	0.5	0.8	1.0	1.3	1.4	1.8	8.0
	0.5	1.2	1.5	1.8	2.0	3.0	9.0
	1.0	1.5	1.8	2.0	2.5	3.2	10.0

2.7.1.1.7 Interpretación de Tabla 6. Por los resultados obtenidos podemos ver que tienden a sedimentar en menos tiempo las muestras que llevan el agente suspensor en menor concentración; en cambio en las de mayor concentración su sedimentación es más lenta y más uniforme.

En cuanto a la altura del sedimento, se deriva de lo mismo, tienen mayor altura o volumen de sedimentación, las muestras de menor concentración; por lo que para mayor estabilidad del producto, es más aceptable la que lleva el agente suspensor en mayor concentración, (al 3%).

2.7.1.1.8 Dispersión de Partículas y Homogeneidad. (Pruebas Aparentes) A este ensayo que se verifica en forma aparente se le ha denominado "Dispersión de Partículas y Homogeneidad" ya que lo que se hace es observar la caída rápida o lenta de las partículas según su dispersión y homogeneidad, por lo cual nos sirve además para apreciar que tan homogéneo ha quedado el producto terminado.

La técnica usada fue la siguiente:

- a) Agitar fuertemente la muestra
- b) Tomar una pequeña muestra representativa
- c) Colocar agua destilada a temperatura ambiente en probetas de 100 mls.
- d) Dejar caer una pequeña cantidad de muestra y observar detenidamente.

2.7.1.1.9 Resultados e Interpretación. Se observa una especie de nube homogénea, que tarda 48 segundos en descender al fondo de la probeta. Como las partículas no precipitan con gran rapidez, ésto nos indica que hay buena dispersión de las mismas, por lo tanto su homogeneidad es aceptable

2.7.1.1.10 Estabilidad física aparente o propiedades Organolépticas. Este ensayo se realizó mediante observación constante y directa de la muestra, sometiendo el producto a diferentes condiciones ambientales como: cambios de temperatura, luz, etc. en diferentes tipos de envase (plástico, vidrio de diferente color).

Lo que se observó sobre todo fue: color, olor, untuosidad, penetración por contacto, consistencia.

2.7.1.1.11 Resultados e Interpretación. Después de su producción se observó con cierta frecuencia (cada mes) durante 2 años (confere, "Esquema para determinar la Estabilidad", Pag. 26) y no experimentó ningún cambio en sus propiedades tales como:

- Pérdida de perfume,
- Variación del color,
- Cambio en la viscosidad,
- Formación de caking

Se observó el fenómeno de Tixotropia de las suspensiones, mediante la redispersión de sus partículas, previa agitación por 5 minutos, cada diez días.

Por los resultados de todas las pruebas realizadas se tiene la seguridad de que el producto se mantiene estable en los diferentes envases.

2.7.1.2 Ensayos Físico-Químicos

2.7.1.2.1 Determinación de pH. Se aplicó el método electrométrico usando un electrodo de vidrio en combinación con el potencial de referencia proporcionado por un electrodo de calomel saturado.

Primeramente se estandarizó el potenciómetro de la manera siguiente:

- Se conectó el aparato 5 minutos antes de hacer las lecturas.
- Se lleva el control de temperatura, a temperatura ambiente.
- Se preparan soluciones buffer de pH 7 y 9 y se llevan a temperatura ambiente.
- Se pone el aparato en posición Standby siempre que se muevan los electrodos.
- Se coloca la solución buffer en un beaker limpio y seco y se sumergen en ella los electrodos.

- Se coloca el aparato en la posición de p^H y se hace la lectura. Si el aparato está en buenas condiciones deberá hacer la lectura del buffer usado.

- Se lleva el aparato a posición standby

- Se retiran los electrodos de la solución buffer y se lavan con suficiente agua y se dejan secar.

Para la determinación del p^H para la loción se continúa de la manera siguiente, ya que el aparato está en condiciones: 1/

- Se coloca la muestra en un beaker de 250 ml. limpio y seco, y se sumergen en ella los electrodos.

- Se lleva el aparato a la posición de p^H y se hacen las lecturas.

- La temperatura de la muestra debe ser la misma que la del buffer.

2.7.1.2.2 Resultados. El resultado de p^H para la loción fue de 6.1

Las secreciones acumuladas sobre la superficie de la piel le confieren un p^H entre 4.5 y 5.5. A la temperatura de la piel el punto de neutralidad no es 7.0, sino 6.75.

1/ Manual de Prácticas de Análisis Bromatológico, Facultad de Química y Farmacia, Universidad de El Salvador, 1977.

Penetrando en la piel, el p^H se incrementa y en la capa basal es ya 6.82, próximo al p^H de la dermis, que suele hallarse entre 7.1 - 7.3. ^{1/}

2.7.1.3 Ensayos Microbiológicos

2.7.1.3.1 Determinación de la Efectividad de la Loción en los Microorganismos de Prueba. Para este ensayo se aplicó el método Microbiológico de Difusión que consiste en colocar varios discos de papel filtro impregnados de cierta cantidad de la muestra a ensayar, sobre un medio de cultivo sólido, que ha sido sembrado en forma abundante con los microorganismos de prueba, que en este caso fueron: Staphylococcus aureus y Staphylococcus epidermidis.

Después de la incubación, se observa una zona clara de inhibición que rodea al depósito de la muestra, como medida del poder inhibitorio de ella, contra esos microorganismos de prueba en particular. Se toma el diámetro de la zona clara de inhibición.

Se hizo una serie de lecturas con 4 placas para cada microorganismo, de las cuales se sacó promedio y cuyos datos fueron los siguientes:

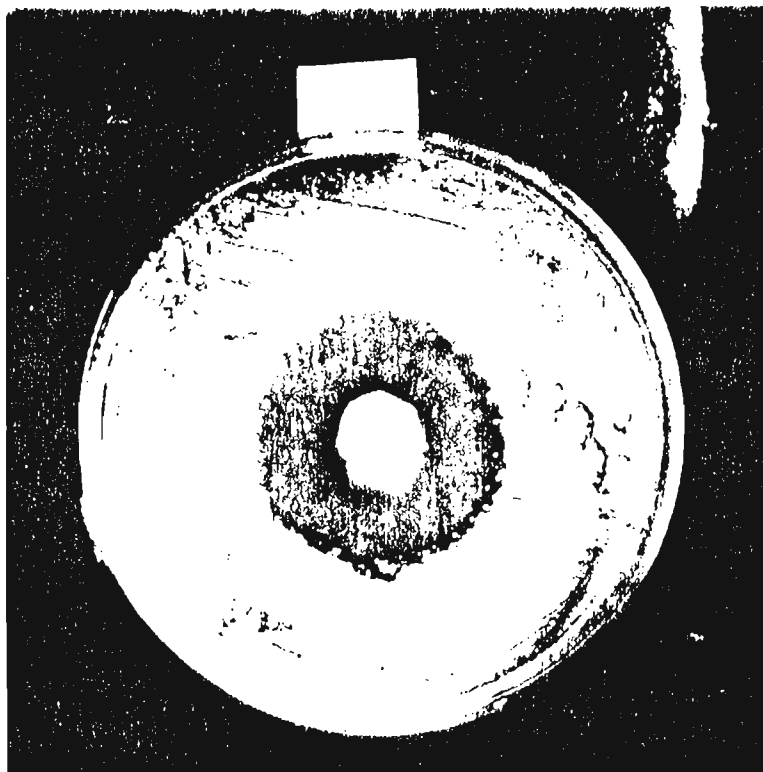
^{1/} Helman, José. Farcotecnia Teórica y Práctica, Editorial Continental, S.A. México, 3ra. Edición, Tomo VII, 1982.

Tabla 7

Resultados Método Microbiológico de Difusión

Forma Farmacéutica	Microorganismo de Prueba	Lectura de Halo de Inhibición (en mm)
Loción	<u>S. aureus</u>	31.7
Loción	<u>S. epidermidis</u>	32.3

Tiene mayor poder de acción sobre el Staphylococcus epidermidis (Ver Fotos en Página No. 66)



ILUSTRACION No. 1

INHIBICION DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS PRODUCIDA POR LA LOCION



ILUSTRACION No. 2

INHIBICION DE STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS, PRODUCIDA POR LA LOCION

2.7.1.3.2 Rango de Valores e Interpretación de la Susceptibilidad de Staphylococcus y otros Microorganismos a algunos Antibióticos y Agentes Quimioterápicos. Se considera que valores del diámetro de la zona de inhibición de:

- 20 mm o menos, el Staphylococcus es resistente,
- 21-28 mm, el Staphylococcus tiene una sensibilidad intermedia.
- 29 mm o más, el Staphylococcus es sensible.

No tiene validez científica el informe de las pruebas rutinarias de susceptibilidad, basadas en una medida exacta de la zona menor de 2.5 mm.

Todos los métodos de pruebas de susceptibilidad in vitro son esencialmente artificiales y como tales, no pueden medir la importancia de los mecanismos de defensa normales del organismo, para la recuperación de un proceso infeccioso. Es necesario, por lo tanto, apreciar que el procedimiento del disco (en principio una prueba cualitativa) está destinada a determinar solamente si un organismo es susceptible o resistente a un agente antibiótico o quimioterápico determinado ^{1/}.

^{1/} Bailey, W. Robert; Scott G, Evelyn. Diagnóstico Microbiológico, Aislamiento e Identificación de Microorganismos Patógenos; Editorial Médica Panamericana, Argentina - Buenos Aires, 1973.

2.7.2 Preparación de la Pasta

- Se prepara previamente la base, mediante fusión y mezcla de los componentes.
- Se enfría y agita hasta solidificación.
- Después de micronizados, se mezclan completamente todos los polvos durante 15 minutos.
- Se hace núcleos con mezcla de polvos y base preparada e ir incorporando hasta completa homogeneidad.
- Se homogeniza la mezcla y se hacen los ensayos respectivos.

2.7.2.1 Ensayos Físicos

2.7.2.1.1 Dispersión de Partículas y Homogeneidad (pruebas Aparentes). Ver método empleado en - - 2.7.1.1.8, pág. 60.

2.7.2.1.2 Resultados e Interpretación. Se observa una especie de nube homogénea, que tarda 45 segundos en descender al fondo de la probeta. Como las partículas no precipitan con gran rapidez, nos indica que tanto su tamaño como su homogeneidad son aceptables.

Otro ensayo que se hizo para observar la homogeneidad fue el siguiente:

- Colocar una gota de la muestra en un pedazo de panel de vidrio de 2 cm x 2 cm

- Extender con una espátula y observar a contra luz.
- No debe mostrar partículas de diferente tamaño.

2.7.2.1.3 Estabilidad Física Aparente o Propiedades Organolépticas. Ver método en 2.7.1.10, pág. 61.

2.7.2.1.4 Resultados. Después de su producción se observó frecuentemente durante 2 años y no experimentó cambios tales como:

- Variación en la consistencia,
- Precipitación de principios activos,
- Pérdida del perfume,
- Variación del color,
- Variación en la adherencia,
- Variación en la untuosidad.

Lo cual comprueba que el producto se mantiene estable en los diferentes envases.

2.7.2.2 Ensayos Fisicoquímicos

2.7.2.2.1 Determinación de p_H. Ver estandarización del aparato en 2.7.1.2.1, Pág. 62.

- Pesar 10 g. de la muestra en un vidrio reloj,
- Transferir la muestra a un erlenmeyer de 250 ml. con 100 ml de agua destilada recientemente hervida y enfriada a 25°C.

- Agitar el erlenmeyer hasta que la solución sea uniforme y se continúa agitando de vez en cuando por 30 min. - más.

- Se deja la solución en reposo durante 10 minutos y se decanta el líquido sobrenadante en un beaker limpio y seco.

- Se determina el p^H como se hizo para loción.

2.7.2.2.2 Resultado. El p^H resultante para la pasta fue de 6.6

Este resultado es aceptable, ya que se cumple con lo especificado para un producto dermatológico, que debe ser - levemente ácido o neutro.

2.7.2.3 Ensayos Microbiológicos

2.7.2.3.1 Determinación de Efectividad para pasta. Ver método en 2.7.1.3.1, pág. 64.

2.7.2.3.2 Resultado

Tabla 8

Efectividad para Pasta

Forma Framacéutica	Microorga nismo de prueba	Lectura de halo de inhibición (mm)
Pasta	<u>S. aureus</u>	27.7
Pasta	<u>S. epider- midis</u>	28.5

El poder de acción del preparado es mayor sobre el Staphylococcus epidermidis, lo cual se manifiesta por el halo de inhibición producido; como se puede apreciar en las fotografías a continuación:



ILUSTRACION No. 3

INHIBICION DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS, PRODUCIDA POR LA PASTA



ILUSTRACION No. 4

INHIBICION DE STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS, PRODUCIDA POR LA PASTA

2.7.3 Preparación de Crema

- Se prepara previamente la base mediante el proceso de emulsificación.

- Después de micronizados, se mezclan completamente por 15 minutos todos los polvos.

- Se incorpora la emulsión preparada previamente, a la mezcla de polvos, mediante formación de núcleos hasta incorporación completa.

- Se homogeniza la mezcla y se hacen los ensayos respectivos.

2.7.3.1 Ensayos Físicos

2.7.3.1.1 Dispersión de Partículas y Homogeneidad. Ver método en 2.7.1.1.8, Pág. 60 y 2.7.2.1.2, pág. 68.

2.7.3.1.2 Resultados e Interpretación. No se observa precipitación de las partículas con gran rapidez, sino por el contrario, descienden lentamente en forma de una nube homogénea. Tampoco se aprecian a contra luz partículas de diferentes tamaños cuando se ven en el papel glasin.

Esto nos indica que tanto su tamaño como su homogeneidad son aceptables.

2.7.3.1.3 Estabilidad Física Aparente o Propiedades Organolépticas. Ver método en 2.7.1.1.10, pág. 61.

2.7.3.1.4 Resultado. Se observó frecuentemente durante 2 años y no experimentó cambios tales como:

- Separación de fases,
- Flocculación,
- Variación en la consistencia,
- Precipitación de principios activos,
- Inversión de fases,
- Pérdida del perfume,
- Variación del color,
- Grado de penetración (al tacto),
- Variación de la adherencia,
- Variación de la untuosidad,

Todas estas pruebas aparentes nos confirman la estabilidad del preparado en los distintos envases.

2.7.3.2 Ensayos Fisicoquímicos

2.7.3.2.1 Determinación de p_H. Ver método en 2.7.2.2.1, pág. 69.

2.7.3.2.2 Resultado. El p_H resultante para crema fue de 6.5

Uno de los requisitos que debe cumplir un producto dermatológico es que debe tener un p_H levemente ácido o neutro, por lo que el resultado anterior es aceptable.

2.7.3.3 Ensayos Microbiológicos.

2.7.3.3.1 Determinación de la Eficacia para Crema. Ver método en 2.7.1.3.1, pág. 64.

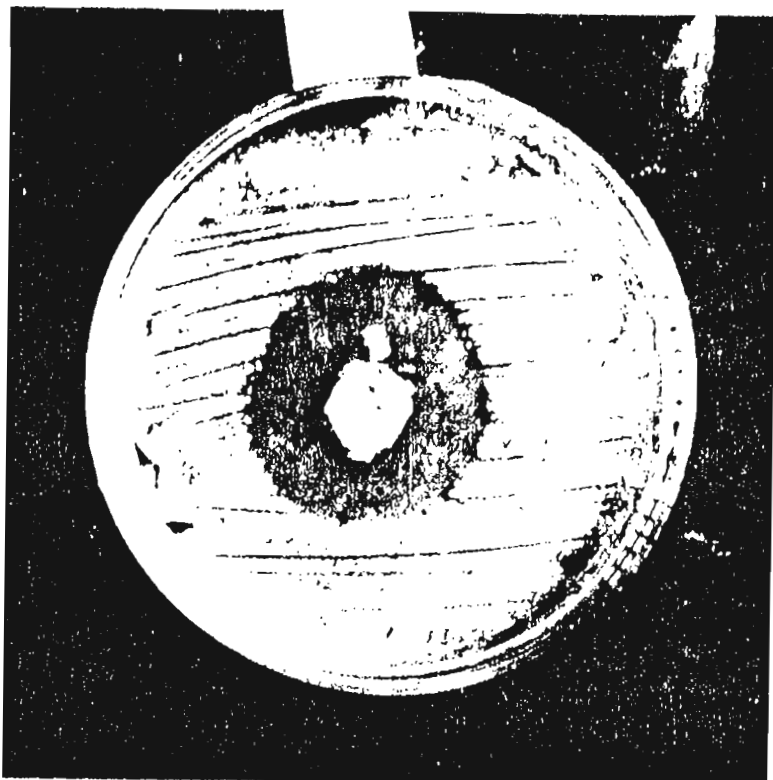
2.7.3.3.2 Resultado e Interpretación

Tabla 9

Efectividad para crema

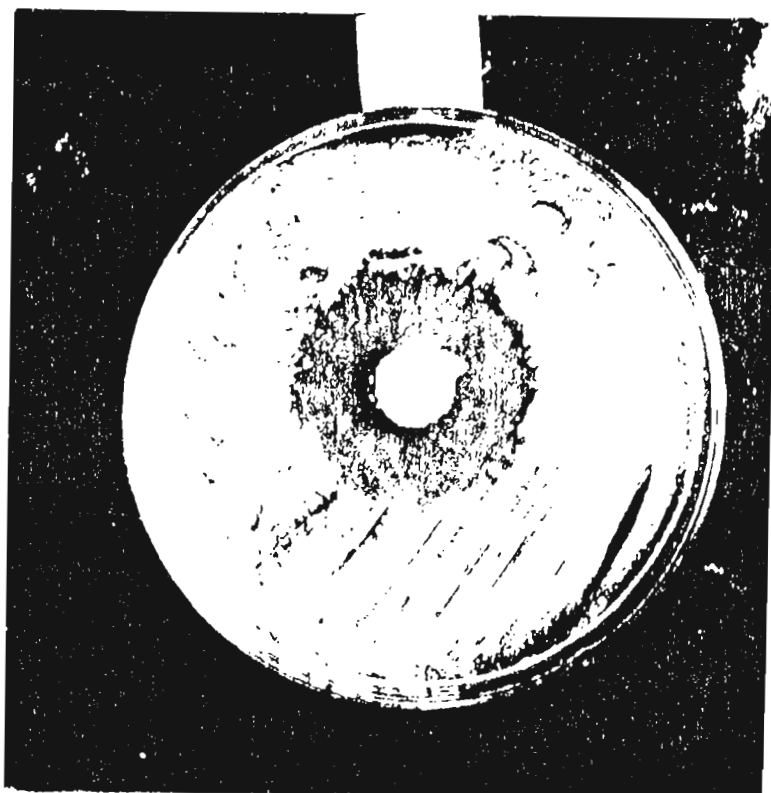
Forma Farmacéutica	Microorganismo de prueba	Lectura de halo de inhibición (mm)
Crema	<u>S. aureus</u>	29.6
Crema	<u>S. epidermidis</u>	30.2

El poder de acción del preparado es mayor sobre el Staphylococcus epidermidis, y se manifiesta por el halo de inhibición producido; como se puede apreciar en las fotografías a continuación:



ILUSTRACION No. 5

INHIBICION DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS PRODUCIDA POR LA CREMA



ILUSTRACION No. 6

INHIBICION DE STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS PRODUCIDA POR LA CREMA

2.7.4 Preparación de Polvos Compactos

Se sigue el procedimiento que a continuación se det
lla:

- Se somete el talco a proceso de esterilización.
- Se prepara previamente el agente aglutinante.
- Se mezclan completamente todos los polvos durante 25 minutos
- Se incorporan formando núcleos, la mezcla de polvos, el agente aglutinante (metil celulosa al 3%), la glice
rina y el aroma.
- Se mezcla hasta incorporación completa
- Se homogeniza la mezcla, y se lleva a compactación

2.7.4.1 Ensayos Físicos

2.7.4.1.1 Dispersión de Partículas y Homoge-
neidad (Pruebas Aparentes). Ver método en 2.7.1.1.8, pág.
60

2.7.4.1.2 Resultado e Interpretación. Las partículas no precipitan con gran rapidez, descienden en for
ma de una nube homogénea que tarda 36 segundos en descender al fondo. Esto indica que tanto su tamaño, dispersión y ho
mogeneidad, son aceptables.

2.7.4.1.3 Estabilidad Física Aparente o Pro-
piedades Organolépticas. Ver método en 2.7.1.1.10, pág. 61.

2.7.4.1.4 Resultado. Después de observarlo mensualmente durante 2 años, no experimentó cambios tales como:

- Pérdida del perfume,
- Variación del color,
- Presencia de hongos,
- Variación en la adherencia,
- Penetración al tacto,
- Variación en la untuosidad,
- Desquebrajamiento o fisuras en la tableta,
- Tableta dura o demasiado lustrosa,
- Variación en peso.

Esto comprueba que el producto se mantiene estable en los diferentes envases.

2.7.4.1.5 Penetración o Grado de Dureza. Este ensayo es específico para esta forma farmacéutica, aunque se puede aplicar a los semisólidos (crema y pasta).

Aquí se detalla como información bibliográfica de un tipo de control a que se deben someter algunos cosméticos.

El método empleado es el siguiente:

- Se realiza mediante un penetrómetro y se mide la profundidad a que penetra una aguja cargada con un peso determinado (100 a 150 g. en la masa del producto).

Se usa una varilla de 1/8 de pulgada de diámetro, que termina en un punto redondo con 1/6 pulgadas de radio y con 150 g. de peso, aplicados durante 15 segundos.

- La prueba debe realizarse en el centro y en los puntos en que el reloj indica las 12, 3, 6 y las 9, a media pulgada del borde del envase.

La lectura del penetrómetro sobre el producto terminado en envase, debe estar entre 0.10 y 0.60 mm. 1/.

2.7.4.1.6 Prueba de Caída. Se realizó solamente para polvos compactos y se hizo durante el proceso de compactación; y como prueba de estabilidad en período posterior.

- Se tomaron 10 muestras cada hora,

- Se dejó caer una por una, sobre superficie plana (mesa bien pulida) desde una altura de 3 pies.

- No debe sufrir resquebrajadura ninguna de las muestras, si en un caso dado se rompe alguna, se vuelve a compactar hasta que no se rompa.

2.7.4.1.7 Resultado. Se repitió dos veces el proceso de compactación hasta que no sufrió fisuración ninguna de las 10 muestras del ensayo.

1/ Control de Calidad de productos Terminados Cosméticos, Revista de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela, Julio-Diciembre, 1973.

2.7.4.2 Ensayos Fisicoquímicos

2.7.4.2.1 Determinación de pH. Ver método en 2.7.2.2.1, página No. 69

2.7.4.2.2 Resultado. El pH resultante para los polvos compactos fue de 7.0.

Cumple con una de las especificaciones para preparados de uso dermatológico, ya que el pH debe ser neutro o levemente ácido.

2.7.4.3 Ensayos Microbiológicos

2.7.4.3.1 Determinación de eficacia para Polvos Compactos. Ver método en 2.7.1.3.1 Página No. 64.

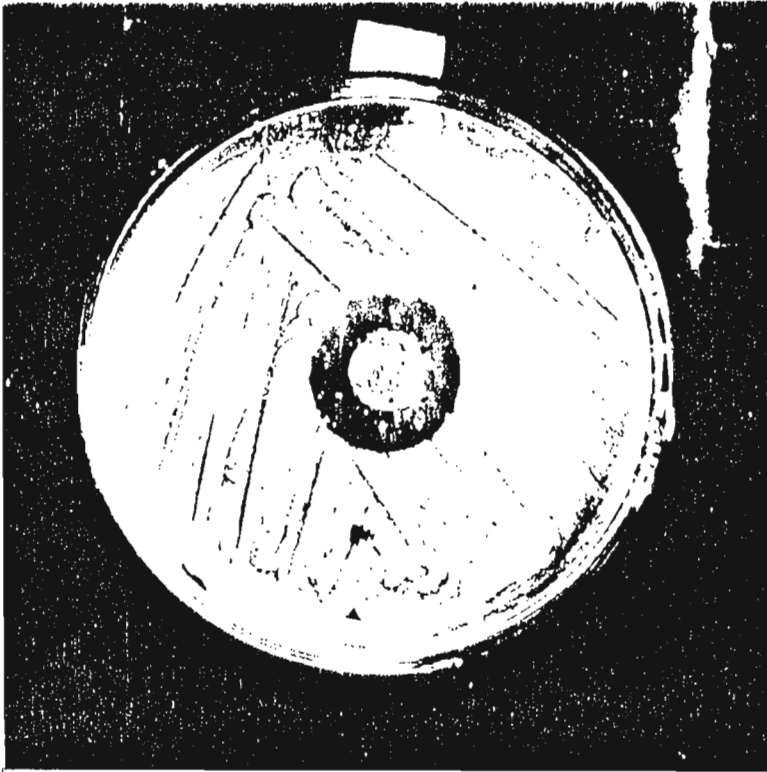
2.7.4.3.2 Resultado e Interpretación

Tabla 10

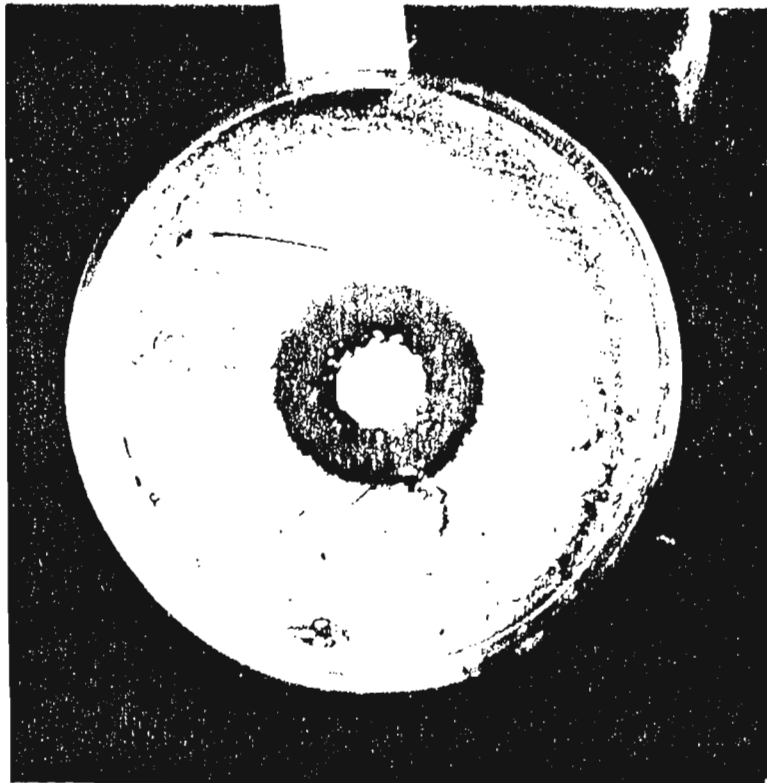
Eficacia para Polvos Compactos

Forma Farmacéutica	Microorganismo de prueba	Lectura de Halo de Inhibición (mm)
Polvos Compactos	<u>S. aureus</u>	27.0
Polvos Compactos	<u>S. epidermidis</u>	28.0

Presenta mayor poder de acción sobre el Staphylococcus epidermidis, como se aprecia en las fotos a continuación.



ILUSTRACION No. 7
INHIBICION DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS
PRODUCIDA POR LOS POLVOS COMPACTOS



ILUSTRACION No. 8
INHIBICION DE STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS

2.8 ENSAYOS CLINICOS

2.8.1 Identificación del Tipo de Microorganismos Presente en un Absceso.

Esta prueba se realizó sobre todo con el fin de comprobar la presencia de microorganismos que se encuentran en este tipo de afección, llevándose a cabo ensayos in vivo, para lo cual se consideró la colaboración de 3 personas adoleciendo de una infección severa, cuyas zonas afectadas eran: la nariz, la barbilla y la mejilla.

Para dicha identificación se realizó lo siguiente:

- Se hace una incisión en la pústula de infección del paciente, con navaja estéril.

- Se toma la muestra humedeciendo un hisopo en solución salina al 85%.

- Se siembra la muestra en placas de medio T.S.A. y se incuban.

- De una de las placas donde hay gran concentración de colonias, se toma otra muestra con aza estéril y se siembra por el método de estrías (en medio T.S.A.) para obtener colonias aisladas.

- Se incuba por 24 horas a 37°C y se observan los resultados.

Llamaremos a las personas sometidas a la prueba, pacientes A, B, y C, observando en cada caso lo que se detalla,

Paciente A. Colonias pigmento amarillo, puntiformes, elevadas, convexas y brillantes.

Para la identificación del microorganismo se aplicó el método de Tinción de Gram cuya técnica es:

- Hacer frotis de las colonias, con solución salina al 85%.
- Fijar el frotis por calor.
- Cubrir con cristal violeta durante 1 minuto.
- Lavar con agua.
- Decolorar por 10 a 30 seg. con acetona (30 ml.) y alcohol (70 ml.) agitando suavemente.
- Lavar con agua
- Cubrir durante 10 a 30 seg. con safranina (solución al 2.5% en alcohol al 95%).
- Lavar con agua y dejar secar $\frac{1}{2}$.

Como se observan células esféricas, agrupadas en racimos irregulares, algunas formando pares, las cuales son características morfológicas típicas de *Staphylococcus*, quienes se pueden confirmar mediante la prueba de la CATALASA, comprobándose con ella dicha infección, ya sea producida por *Staphylococcus aureus* o *Staphylococcus epidermidis*.

La prueba consiste en emulsionar con suavidad una colonia para no remover parte del medio.

- Se coloca en un frotis el cultivo de colonias, pig_{men}to amarillo, resultado del paciente A.

- Se adiciona una gota de peróxido de hidrógeno al 3%.

Debido a que este tipo de microorganismos tiene una toxina (la catalasa), la cual descompone el peróxido de hidrógeno en H_2 y O_2 ; si hay liberación de gas, se dice que la prueba es positiva.

Para saber si el Staphylococcus es aureus o albus, existen varias pruebas; una de ellas es la de la COAGULASA, basándose en que la mayoría de los Staphylococcus patógenos para el hombre producen esta sustancia protéica que se comporta como una enzima y que coagula el plasma oxalatado o citratado de conejo en presencia de un factor contenido en muchos sueros. ^{1/}

Prueba de la Coagulasa

- Se usa el plasma citratado de conejo, diluyéndose al 1:5 y se mezcla con un volumen igual de un cultivo de cepa de caldo.

- Se incuba a 37°C.

1/ Jawetz, Ernest; Melnick, Joseph L. Manual de Microbiología Médica. 5a. Edición. Editorial Litográfica Maica. México. 1973.

- Se incluye como testigo un tubo de plasma mezclado con caldo estéril.

- Obsérvese los tubos frecuentemente buscando la coagulación durante un período de 3 horas. ^{1/}

Resultado. Como el resultado es positivo, se observa coagulación a los 90 minutos.

Paciente B. Todas las técnicas empleadas son similares a las del paciente A (Ver 2.8.1, Página 82).

Se observan colonias pigmento blanco, elevadas y brillantes.

En la prueba de identificación de microorganismos se aprecian células esféricas, agrupadas en racimos irregulares, algunas formando pares.

La prueba de la catalasa resultó positiva, en cambio la de la coagulasa fue negativa.

Paciente C. Usándose las técnicas similares que las del paciente A y paciente B, se observaron en todas las pruebas, exactamente las mismas características y resultados que los obtenidos para el paciente B.

^{1/} Jawetz, Ernest; Melnick, Joseph L. Manual de Microbiología Médica, 5a. Edición, Editorial Litográfica Maica, México, 1973.

2.8.1.1 Resultados

Tabla 11
Ensayos Clínicos

Paciente	Prueba de la Catalasa	Prueba de la Coagulasa	Resultado	Observaciones
A	+	+	Coagulación a los 90 minutos.	Es propia de <u>Staphylococcus patógenos</u> para el hombre. Está infectado con <u>Staphylococcus aureus</u> .
B	+	-	No hay coagulación a las 3 hr.	Infección con <u>Staphylococcus epidermidis</u> .
C	+	-	No hay coagulación a las 3 hr.	Infección con <u>Staphylococcus epidermidis</u> .

2.8.1.2 Interpretación. Estos resultados concuerdan con la opinión de algunos autores (Confere, Quiroga, Marcial) de que es bien común encontrar Staphylococcus epidermidis y Corynebacterium acné en esta clase de afección y por el contrario los organismos patógenos como el Staphylococcus aureus, raramente se encuentran en las lesiones de acné.

2.8.2 Eficacia del Medicamento en los Microorganismos Identificados.

Este ensayo es parecido al usado para determinar la potencia de cada forma farmacéutica, el método microbiológico-

co aplicado es el Método de Difusión. Ver método en 2.7.1.3.1. Pág. 64).

2.8.2.1 Resultados. Se obtienen resultados similares a los de los ensayos microbiológicos hechos, para determinar la eficacia de cada fórmula, sobre los mismos microorganismos de prueba; presentando las muestras analizadas un poder de inhibición sobre los dos tipos de microorganismos identificados, siendo mayor su acción sobre el Staphylococcus epidermidis.

El poder de acción se manifiesta por el halo de inhibición producido.

2.8.2.2 Interpretación. El tamaño de la zona de inhibición de un medicamento no se puede comparar con el de otro que actúa sobre el mismo organismo, sin embargo para un medicamento cualquiera, el tamaño de la zona se puede comparar con un estándar, siempre que los medios, tamaño del inóculo y otras condiciones sean cuidadosamente estandarizadas. ^{1/}

Nota: En nuestro caso no se usó ningún patrón de referencia, por lo que los datos se deben analizar juiciosamente e interpretar con limitaciones, ya que se debe considerar como un ensayo cualitativo tomando en cuenta que no se hizo ningún tipo de dilución, sino que se tomó la muestra concentrada, dada la forma de aplicación o uso.

^{1/} Jawetz, Ernest; Melnick, Joseph L. Manual de Microbiología Médica, 5a. Edición, Editorial Litográfica Maica. México, 1973.

2.9 INVESTIGACION CLINICA EN PACIENTES, DE LAS FORMAS FARMACEUTICAS ESTUDIADAS

Se sometió a tratamiento con las 4 fórmulas en estudio a 62 personas de ambos sexos, diferentes edades y de varias zonas del país.

La metodología empleada fue:

Entregarle al paciente las cuatro presentaciones por separado, lo mismo que una ficha clínica (Ver Anexo A) - por fórmula.

El tratamiento con cada forma farmacéutica se aplicó durante 7 días como máximo, anotándose a diario los resultados observados por cada persona.

Algunos, según sus observaciones, no creyeron necesario aplicar las cuatro presentaciones, debido a una pronta efectividad de la primera o segunda muestra proporcionada; para ellos en ese momento finalizó el tratamiento.

Al final de todas las aplicaciones cada uno reportó en su ficha, la mayor, menor o ninguna eficacia del tratamiento seguido (cada uno por separado); resultados que fueron reportados como "Bueno", "Regular" y "Malo" respectivamente, según la eficacia o mejoría que observaron.

Estos resultados así reportados aparecen en Tabla No. 12.

2.9.1 Resultados de Investigación Clínica

La recopilación de los resultados obtenidos en la investigación clínica y que posteriormente aparece en tablas, se puede resumir de la siguiente manera:

De un total de 62 pacientes, no todos reportaron las cuatro fórmulas ensayadas, debido a varios factores.

a) Algunos solamente usaron una o dos presentaciones, por observar pronta mejoría.

b) Algunos aplicaron todo el tratamiento, pero no entregaron el informe.

c) La mayoría de pacientes del sexo masculino no le dieron buena aceptación a la presentación de polvos compactos (no lo aplicaron).

d) Suspendieron el tratamiento con la primera o segunda muestra, debido a reacciones de hipersensibilidad.

Por lo tanto los datos se han sacado del número de fichas clínicas llenas para cada fórmula, de ahí que el total de pacientes que aplicó cada una de ellas, no sea igual en todos los casos, como se puede ver en la tabla a continua-ción.

Tabla 12
Eficacia de las Formas Farmacéuticas

Forma Farmacéutica	Resultados						Total Pacientes
	Bueno	%	Regular	%	Malo	%	
Loción (suspensión)	30	68.18	10	22.73	4	9.09	44
Crema	17	50.00	15	44.12	2	5.88	34
Pasta	8	22.22	20	55.56	8	22.22	36
Polvos Compactos	4	20.00	12	60.00	4	20.00	20

2.9.2 Interpretación de Resultados

Como se puede apreciar, la forma farmacéutica de mayor eficacia y de mejor aceptación, ha sido la loción (suspensión).

Si bien es cierto que la crema alcanza un buen porcentaje de bueno (50%), no es bien marcada la diferencia con respecto al resultado de regular (44.12%). Si tomamos en cuenta que en el cómputo de "Bueno" se incluyeron algunas manifestaciones de efectos secundarios o de sensibilidad con algunas observaciones tales como:

"Es eficaz, pero irrita mucho"

"Es bueno, pero siento que me quema"

"Es eficaz, pero me produce escosor", etc.

La loción es la mejor, según la evaluación efectuada, ya que no produce efectos secundarios.

Al mismo tiempo podemos apreciar en los resultados de loción, que es bien notoria la diferencia entre el 68.18% de "Buenos", con el 22.73% de "Regular", lo mismo que el 9.09% de "Malo".

En cuanto a la pasta y polvos compactos, se observa que ha predominado en los dos casos, los de "Regular" con un 55.56% y 60% respectivamente. En cambio los resultados de "Bueno" y "Malo" son casi iguales para ambas presentaciones, observándose una pequeña diferencia en el "Bueno" de pasta respecto al de polvos; pero también se observa lo mismo en los resultados de "malo".

Analizando los datos de "Bueno", que son los que a nuestra investigación interesan, podemos decir que:

Es la loción la que presenta mayor eficacia sobre todas las otras fórmulas, quedando en un segundo lugar la crema, después la pasta, y por último, los polvos compactos. Resultados que vienen a coincidir con los obtenidos en los ensayos microbiológicos. Como se puede ver en el siguiente cuadro resumen, si comparamos éste con los datos de Tabla No. 12. Ver Página No. 90.

Tabla 13

Resumen de Eficacia según Método Microbiológico

Tipo de Microorganismo	Lectura de Halo de inhibición (en mm)			
	Loción	Crema	Pasta	Polvos Compactos
<u>Staphylococcus aureus</u>	31.7	29.6	27.7	27.0
<u>Staphylococcus epidermidis</u>	32.3	30.2	28.5	28.0

Para un mejor análisis se ha graficado, utilizando para ello el método estadístico, "Medidas de Tendencia Central" (Media, Mediana y Moda), que es el que más se adapta a nuestra investigación.

Usamos los porcentajes, ya que ésto está permitido cuando las muestras no son iguales en cada grupo; por los motivos explicados anteriormente.

Asignamos las categorías nominales de Bueno, Regular y Malo, con valores de 3, 2 y 1 (límites aparentes) respectivamente.

De las tres medidas de tendencia utilizaremos LA MODA, cuya fórmula es:

$$Mo = L + \frac{d_1}{d_1 + d_2} i$$

En donde:

Mo = La Moda

L = Límite real inferior de la clase modal

d_1 = Frecuencia de la clase modal (Fm) - Frecuencia de la clase inferior a la clase modal, o sea $F_m - F_1$

d_2 = Frecuencia de la clase modal (Fm) - Frecuencia de la clase superior (F_2), o sea $F_m - F_2$

i = Amplitud del intervalo de la clase modal

Aplicando la fórmula con los datos que aparecen en la tabla No. 12, Pág. No. 90, de cada una de las presentaciones por separado y asignando valores reales a las categorías nominales se tiene:

Tabla 14

Eficacia para Loción

Categoría Nominal	Límites Reales	Frecuencia	%
Malo	0.5 - 1.5	4	9.09
Regular	1.5 - 2.5	10	22.73
Bueno	2.5 - 3.5	30	68.18

Aplicación de la fórmula:

$$Mo = L + \frac{d_1}{d_1 + d_2} i$$

Mo = x

L = 2.5

i = 1

d_1 = 20

d_2 = 30

De donde:

$$Mo = 2.5 + \frac{(30-10)}{(30-10) + (30-0)}$$

Mo = 2.9

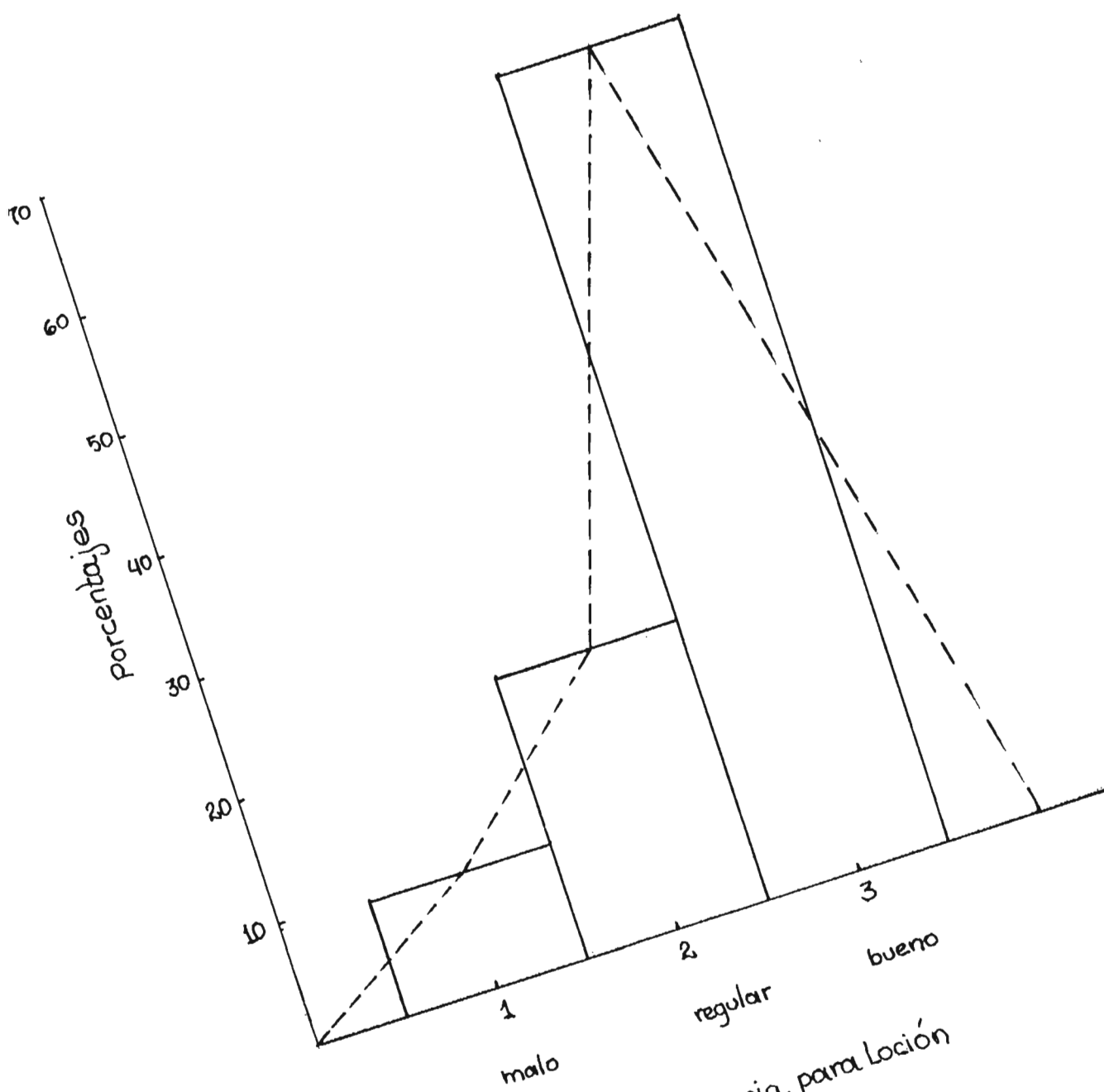


Gráfico 1. Eficacia para loción

Tabla 15
Eficacia para Crema

Categoría Nominal	Límites Reales	Frecuencia	%
Malo	0.5 - 1.5	2	5.88
Regular	1.5 - 2.5	15	44.12
Bueno	2.5 - 3.5	17	50.00

Aplicación de la fórmula:

$$Mo = x$$

$$L = 2.5$$

$$i = 1$$

$$d_1 = 2$$

$$d_2 = 17$$

Aplicando todos los datos en la fórmula se obtiene que:

$$Mo = 2.6$$

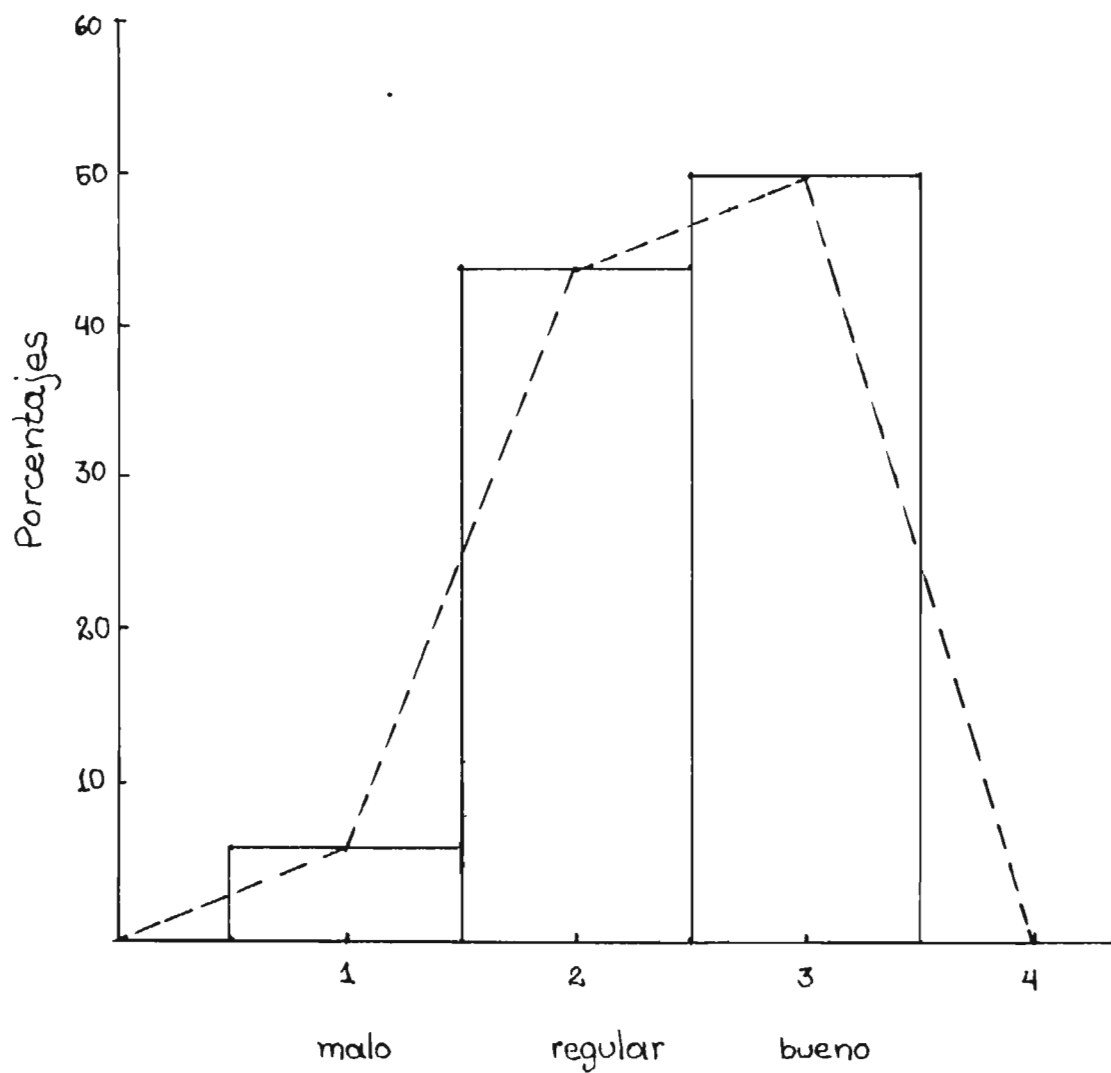


Gráfico 2. Eficacia para Crema

Tabla 16
Eficacia para Pasta

Categoría Nominal	Límites Reales	Frecuencia	%
Malo	0.5 - 1.5	8	22.22
Regular	1.5 - 2.5	20	55.56
Bueno	2.5 - 3.5	8	22.22

$$M_o = x$$

$$L = 1.5$$

$$i = 1$$

$$d_1 = 12$$

$$d_2 = 12$$

Al hacer las sustituciones correspondientes se obtiene:

$$M_o = 2.0$$

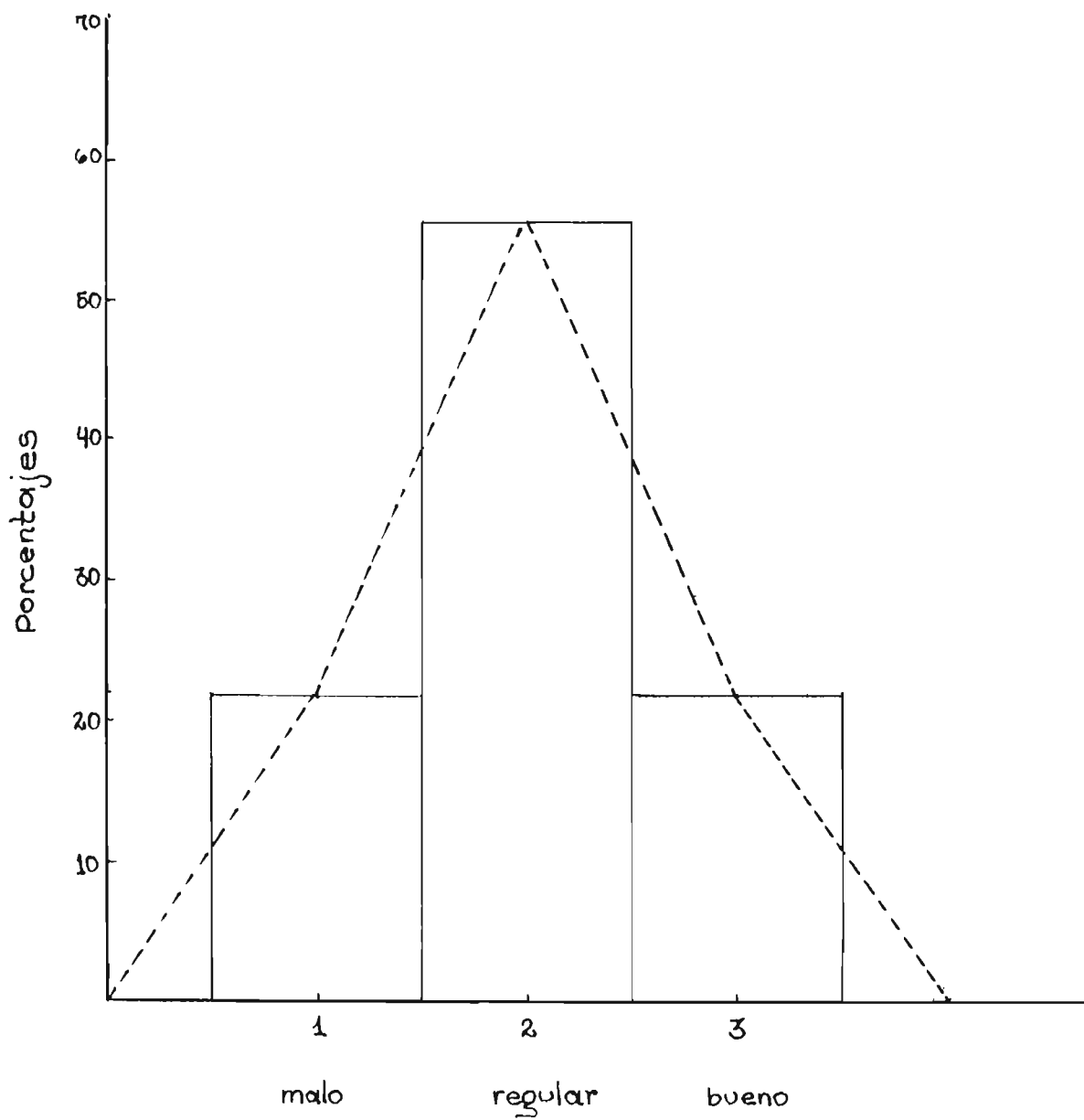


Gráfico 3. Eficacia para Pasta

Tabla 17
Eficacia para Polvos Compactos

Categoría Nominal	Límites Reales	Frecuencia	%
Malo	0.5 - 1.5	4	20
Regular	1.5 - 2.5	12	60
Bueno	2.5 - 3.5	4	20

$$M_o = x$$

$$L = 1.5$$

$$i = 1$$

$$d_1 = 88$$

$$d_2 = 8$$

Obteniéndose al hacer las sustituciones respectivas:

$$M_o = 2.0$$

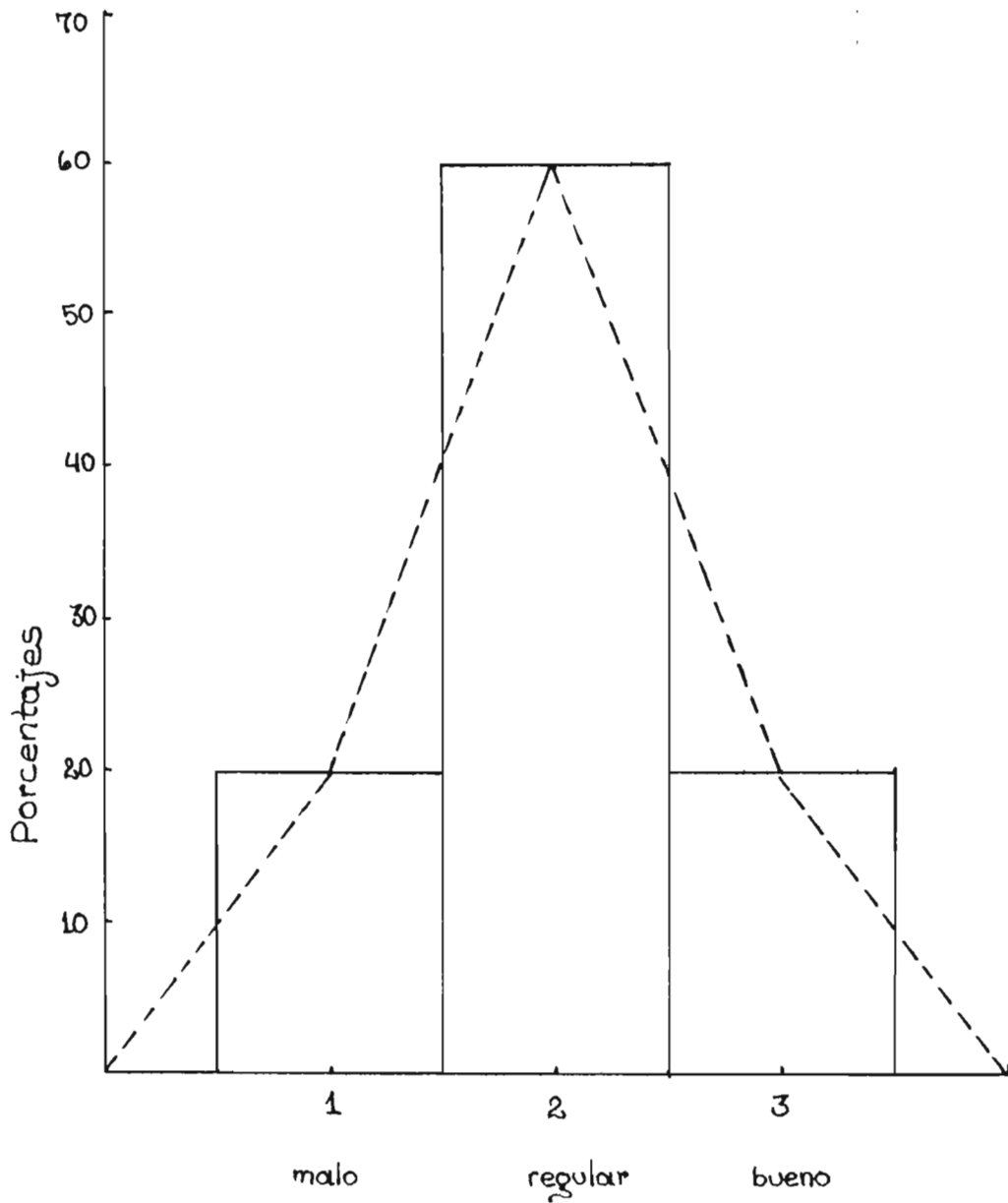


Gráfico 4. Eficacia para Polvos Compactos

2.9.3 Determinación de la Mayor Incidencia del Acné para ambos Sexos.

Para determinar la edad en la cual hay mayor incidencia del acné, para ambos sexos (por separado), se hizo uso de la misma medida de tendencia central, (moda) cuyos datos son:

Tabla 18
Incidencia para Sexo Masculino

Intervalo de Edades (límites aparentes)	Límites Reales	Marcas de Clase	Frecu <u>e</u> ncia	%
13 - 20	12.5-20.5	16.5	10	52.63
21 - 28	20.5-28.5	24.5	8	42.10
29 - 36	28.5-36.5	36.5	1	5.26
		TOTAL	19	100.00

Cálculo:

$$\begin{aligned} Mo &= x \\ L &= 12.5 \\ i &= 8 \\ d_1 &= 10 \\ d_2 &= 2 \end{aligned}$$

En donde:

$$Mo = 12.5 + \frac{(10 - 0)}{(10-0) + (10-8)} \times 8$$

$$Mo = 19.17 \text{ años, o sea}$$

$$Mo = 19 \text{ años}$$

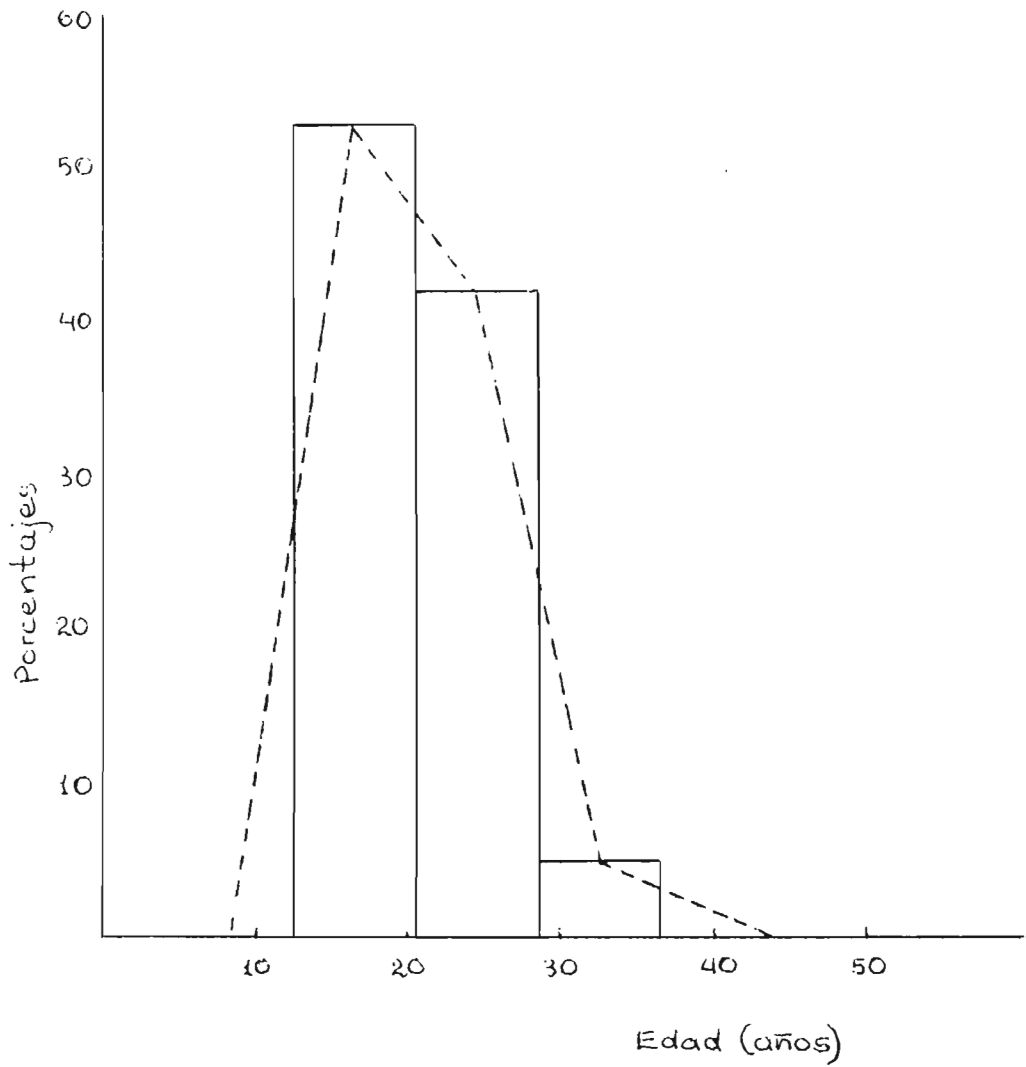


Gráfico 5. Incidencia del acné para sexo masculino

Tabla 19
 Incidencia para Sexo Femenino

Intervalo de Edades (límites aparentes)	Límites Reales	Marcas de Clase	Frecuen cia	%
13 - 20	12.5-20.5	16.5	16	37.20
21 - 28	20.5-28.5	24.5	24	55.81
29 - 36	28.5-36.5	32.5	1	2.32
37 - 44	36.5-44.5	40.5	2	4.65
Cálculo:			TOTAL	43
				99.98

$$Mo = x$$

$$L = 20.5$$

$$i = 8$$

$$d_1 = 8$$

$$d_2 = 23$$

Por lo tanto:

$$Mo = 20.5 + \frac{(24 - 16)}{(24 - 16) + (24 - 1)} \times 8$$

$$Mo = 22.56 \text{ años, o sea}$$

$$Mo = 23 \text{ años}$$

Discusión. Se puede apreciar que del total de pacientes de distintas edades que se sometieron al tratamiento, la mayor incidencia para el sexo masculino se obtiene a la edad de 19 años, que está comprendido en el intervalo de - 12.5 a 20.5, al cual le corresponde un porcentaje de 52.63, (Ver Gráfico No. 5).

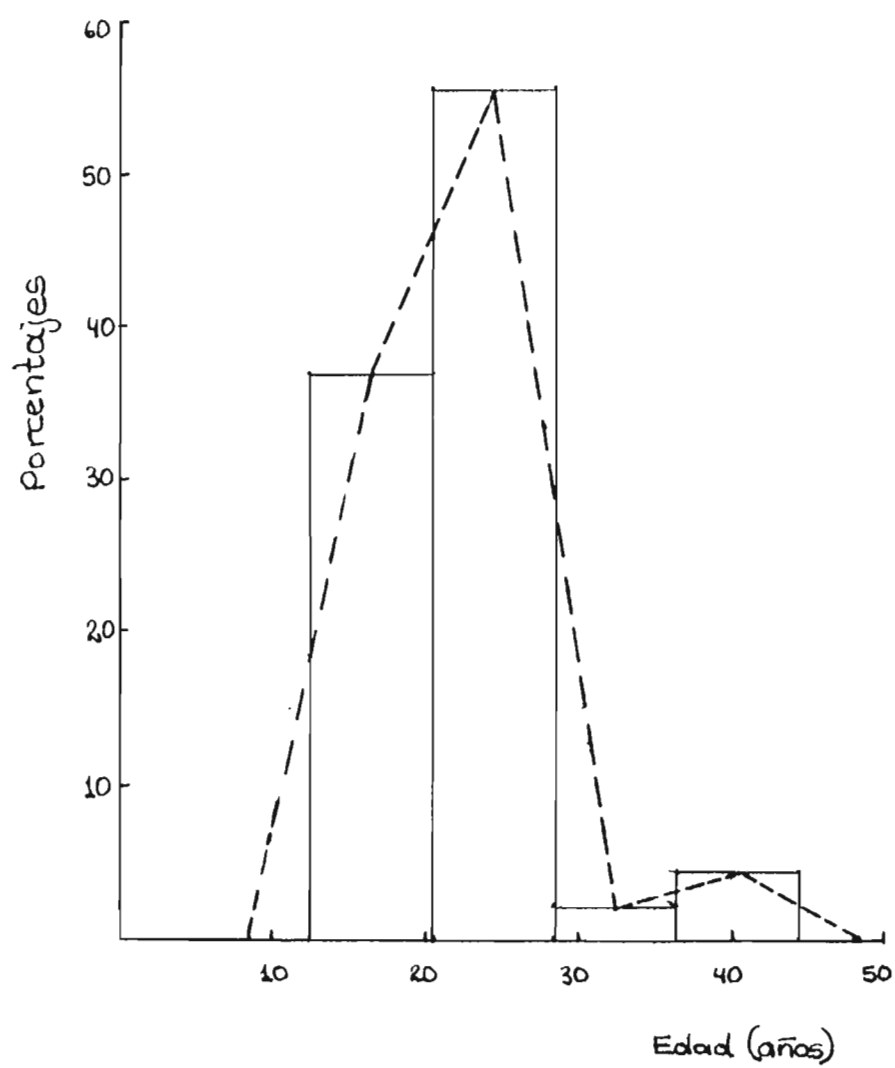


Gráfico 6. Incidencia del Acné para Sexo Femenino

Para el sexo femenino, resultó a los 23 años, valor que está comprendido en el intervalo de 20.5 a 28.5, al cual le corresponde un porcentaje de 55.81, (Ver Gráfico No. 6)

Nota: Se graficó siempre en base a porcentajes debido a que las poblaciones masculino y femenino no son iguales. En nuestro ensayo clínico se presentó mayor cantidad de mujeres que de hombres.

Se hizo distinción entre las dos categorías Masculino y Femenino para hacer resaltar las incidencias a diferentes edades en ambos casos, pero la unión de las poblaciones masculina y femenina puede hacerse, ya que ambas pertenecen a una misma especie.

Los datos están incluidos en la siguiente tabla:

Tabla 20

Distribución de frecuencias para Poblaciones Masculina y Femenina.

Intervalo de Edades (límites aparentes)	Límites Reales	Marcas de Clase	Frecuen- cia	%
13 - 20	12.5-20.5	16.5	26	41.93
21 - 28	20.5-28.5	24.5	32	51.61
29 - 44	28.5-44.5	36.5	4	6.45
		TOTAL	62	99.99

Cálculo: $M_o = x$

$L = 20.5$

$i = 8$

$d_1 = 6$

$d_2 = 28$

Por lo tanto:

$$Mo = 20.5 + \frac{(32 - 26)}{(32 - 26) + (32 - 4)} \times 8$$

$$Mo = 21.86, \text{ o sea}$$

$$Mo = 22 \text{ años}$$

Discusión. Este resultado nos dice la edad en la -
cuál ha habido mayor incidencia en el número de pacientes
que colaboraron para nuestro estudio. Se puede ver en el
gráfico No. 7 que el dato está comprendido en el intervalo
de edades de 20.5 a 28.5 y le corresponde un porcentaje de
51.61. También podemos notar que el intervalo de 12.5 a -
20.5 comprende un buen porcentaje (41.93); no así el interva
valo de 28.5 a 44.5, que solamente hay un 6.45% de pacien-
tes.

Estos datos coinciden con los obtenidos por los Derma
tólogos del país, en su práctica privada. Ver Incidencia
del acné, 1.1 Página No. 2.

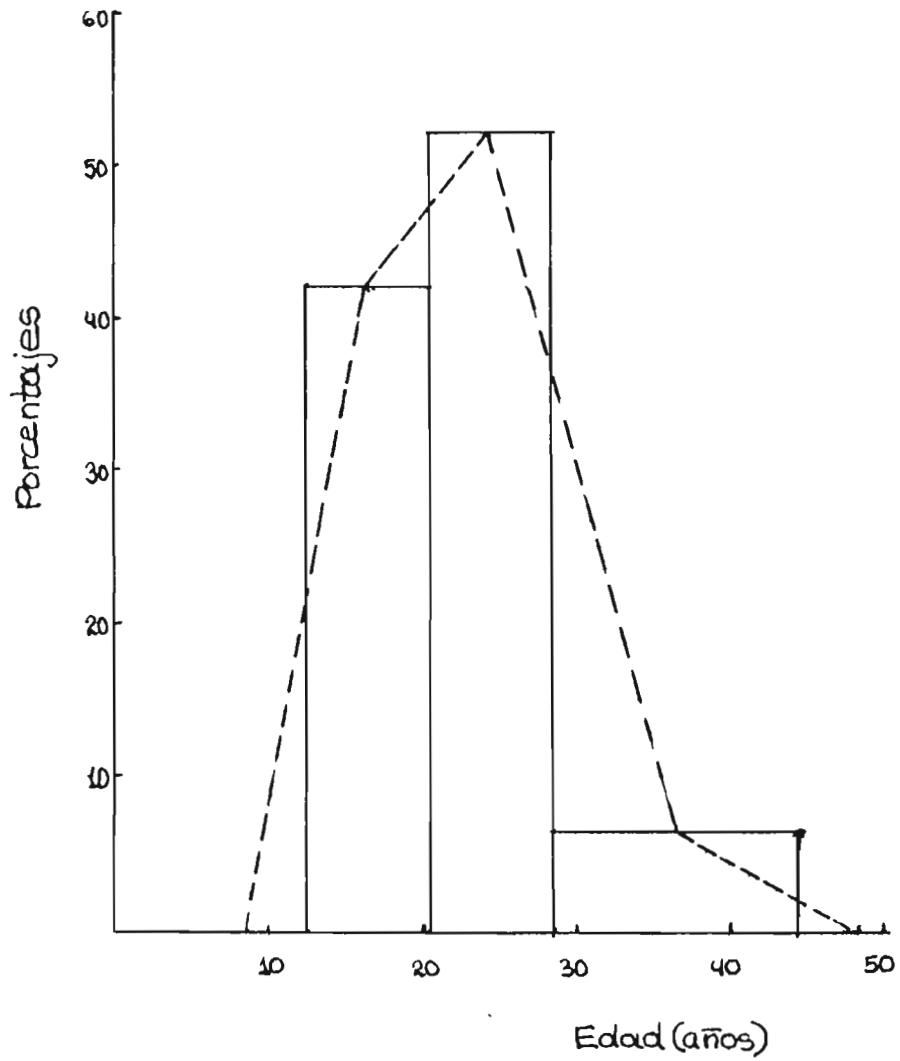


Gráfico 7. Incidencia del acné para Sexo Masculino y Femenino.

DISCUSION

Analizando los datos obtenidos en cada caso, para la moda, tenemos que tanto para la pasta como para los polvos compactos, el valor cae dentro de las categorías de "Regular" que está comprendida en el intervalo de 1.5 a 2.5.

Si observamos el Gráfico No. 3, a dicha categoría le corresponde un porcentaje de pacientes del 55.56%, en cambio para "Bueno" y "Malo" les corresponde el 22.22 a cada uno de ellos, predominando la categoría de "Regular".

Para los polvos compactos, Gráfico No. 4, sucede lo mismo que en el caso anterior, ya que para la categoría de "Regular" le corresponde el 60% de pacientes; en cambio para las otras dos, sólo les toca el 20%, no teniendo mayor aceptación para los objetivos de nuestra investigación.

En contraste con las dos anteriores, si revisamos los datos para loción y crema, encontramos que la moda fue de 2.9 y 2.6 respectivamente, cayendo dentro de la categoría nominal "Bueno" que esta comprendido en el intervalo de 2.5 y 3.5. Si observamos el Gráfico de loción (No. 1) a dicha categoría le corresponde el 68.18%, que comparado con los otros dos (22.73% y 9.09%) la diferencia es grande.

Del Gráfico No. 2, entre el 50% y el 44.12% que es la correspondencia entre "Bueno" y "Regular" respectivamente, no se puede obtener información que nos indique la nega

tividad de la crema, por lo que es necesario recalcar que aunque dió resultados positivos en el tratamiento, también produjo reacciones de hipersensibilidad, por lo que es a la loción a la que le corresponde el mayor porcentaje de pacientes satisfechos por su eficacia.

Si se analiza los resultados de las pruebas experimentales se tiene que para el ensayo de viscosidad se tomaron varias lecturas con diferentes espines para obtener datos más confiables; aunque por la consistencia o viscosidad de la loción aquí ensayada, tienen más validez los datos obtenidos con los espines más grandes, debido a la mayor superficie de contacto.

En los ensayos de estabilidad como son: velocidad y altura de sedimentación para loción, se obtiene un preparado más estable con el agente suspensor al 3 %, ésto se debe a que a mayor concentración de dicho agente suspensor, se confiere mayor viscosidad a todo el sistema y por ende, las partículas tardan mucho más tiempo en sedimentarse, pudiendo observarse el fenómeno tixotrópico de las suspensiones, que consistió en que, después de varias semanas de sedimentación del preparado, se agitaba por 5' hasta llegar a la fluidificación, observándose así un preparado homogéneo, que luego al dejar sedimentar otras 2 semanas, volvía a su estado inicial (gel). Esto nos da una idea de la buena redispersabilidad de las partículas, su tamaño y homogeneidad accentables. En cuanto a las propiedades organolépticas y

otras pruebas aparentes que se realizaron u observaron a cada forma farmacéutica, en todas se obtienen resultados satisfactorios.

En los resultados obtenidos para pH , todos los valores caen dentro del rango estipulado (4.5 - 7.1) según las características que las secreciones grasas le confieren a la piel.

Para los ensayos microbiológicos, se utilizó el método de difusión, con el cual se pudo determinar la susceptibilidad de los dos microorganismos de prueba, hacia las fórmulas diseñadas, dando resultados con suficiente valor científico, ya que el tamaño de las zonas de inhibición que se obtuvo, en la mayoría de los casos sobrepasó los 28 mm.

Respecto a la mayor o menor aceptación que tiene cada una de las fórmulas, independientemente de la eficacia que cada una de ellas presenta y que ha sido discutida anteriormente; se puede decir que es en cuanto a las características propias de cada vehículo por lo tanto de cada Forma Farmacéutica.

Esto es bien importante ya que del vehículo depende en mayor parte, la eficacia que pueda presentar determinado preparado; de ahí que uno de los objetivos principales de nuestro trabajo fue encontrar el vehículo que liberara más eficazmente los principios activos.

Entre las características que se pueden mencionar para cada forma farmacéutica se tiene:

a) En el caso de los POLVOS COMPACTOS, por su propia naturaleza y composición, en su mayoría son polvos absorbentes que actúan bien superficialmente, y el tiempo que se mantienen en contacto con la zona afectada, es poco.

b) LA PASTA cuyo vehículo tiende a penetrar un poco más, pero lleva aproximadamente el 50% de polvos consistentes, por lo tanto la liberación del fármaco, no es tan eficaz.

c) LA CREMA, en ésta, el inconveniente es su mayor grado de penetración, debido a que su vehículo es una emulsión en donde se encuentra un agente tensioactivo, que aparte de su función específica como es la de facilitar la emulsificación del preparado, tiene la función de romper cualquier barrera (en este caso, la grasa de la cara) permitiendo así la penetración de los componentes activos, por lo que presentó reacciones de hipersensibilidad.

d) LA LOCION: Es la que dió los mejores resultados tanto en eficacia, como aceptación por parte de los pacientes y es debido a que su vehículo lo constituyen sustancias desengrasantes propias para este tipo de afección ya que dicha afección es típica de la piel sumamente grasa.

CAPITULO III

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

3.1 CONCLUSIONES

La investigación clínica se realizó en forma de un estudio abierto, administrando el producto a 62 pacientes entre 13 y 44 años; 19 del sexo masculino y 43 del sexo femenino, con manifestaciones de lesiones de acné, severas o leves de distintos orígenes.

Antes de iniciar el tratamiento se procedió a hacer todos los ensayos respectivos para cada preparado, tanto físicos, fisicoquímicos y microbiológicos, como los ensayos puramente clínicos, previos a dicha investigación.

Con todo lo anterior se estaba garantizando productos de gran estabilidad y eficacia; comprobándose esta última mediante la lectura de los halos de inhibición producidos por cada una de las fórmulas en los dos microorganismos de prueba.

La evaluación de la investigación se hizo con la ayuda de una escala de valores nominales (Bueno, Regular, Malo) propuesta por el investigador, que ya para el análisis estadístico, corresponde a los valores de 3, 2, 1 respectivamente.

Las evaluaciones las realizaron a diario hasta completar la semana, con anotación de las variantes sintomatológicas, y algún efecto secundario, siendo observados los pacientes cada semana, después de aplicada cada una de las muestras hasta utilizar las cuatro.

Los datos obtenidos a partir de las fichas individuales establecidas para cada caso, se estudiaron estadísticamente comprobándose así el grado de eficacia de cada presentación.

Con todo, se concluye que ES LA LOCION, POR NO PRESENTAR EFECTOS SECUNDARIOS, LA QUE TIENE MAYOR ACEPTACION, SIGUIENDOLE EN EL ORDEN DE EFICACIA, LA CREMA, LA PASTA Y POR ULTIMO, LOS POLVOS COMPACTOS.

La composición química de la loción es la siguiente:

Azufre colidal	7.0 %
Acido Salicílico	2.0 %
Resorcina	3.0 %
Hexaclorofeno	1.0 %
Alcohol rectificado	25.5 %
Agua destilada	25.0 %
Glicerina	20.0 %
Metil celulosa	3.0 %
Oxido de zinc	5.0 %
Pigmento	8.0 %
Aroma	0.5 %

3.2 RECOMENDACIONES

- De acuerdo a los resultados obtenidos, como es el de que todas las fórmulas son eficaces para el tratamiento del acné, aunque unas en mayor grado que otras; sería de sumo interés considerar la posibilidad de un nuevo estudio, en donde se evaluara la intensidad del grado de hipersensibilidad o efectos secundarios, para el preparado que aquí se menciona, los causan.

- Comprobar con un nuevo estudio la eficacia terapéutica de las fórmulas cosméticas aquí diseñadas, para el otro microorganismo que comúnmente se encuentra en el acné, que es el Corynebacterium acné.

- Investigar nuevas fórmulas medicadas, siempre con características cosméticos más apropiadas para el sexo masculino.

Si iniciamos con los resultados de la encuesta a Dermatólogos, y partimos de los objetivos de esta entrevista, tenemos que:

Hacen una clasificación amplia de los distintos tipos de acné, dentro de los que la mayoría coincide en que los más frecuentes son principalmente el comedónico, siguiéndole el pápulo pustuloso y, por último, el vulgar; que coinciden con la consulta bibliográfica.

En cuanto a los principios activos usados comúnmente por ellos para combatir la enfermedad, se hizo una clasificación con el objeto de uniformizar las respuestas, ya que algunos especialistas dieron ejemplos específicos de sustancias, en cambio otros citaron grupos en los cuales pueden incluirse determinados principios activos mencionados por ellos y usados en este trabajo; así, tenemos que alcanzan un elevado porcentaje (32.78) los queratolíticos, entre los que se incluye el resorcinol y el ácido salicílico; los antiseborreicos, que los reportaron en un 11.47%, en donde incluimos al azufre; y el último grupo, que es usado externamente y que tiene alto porcentaje, es el de los desengrasantes, 8.2%, en donde se incluye el alcohol.

Estos datos nos dicen que más del 50% de los principios activos coinciden con los usados en nuestro ensayo; y que entre los que mejores resultados han dado están: los queratolíticos en un 29.17% y los desengrasantes y antiseborréicos en un 18.75% cada grupo.

Lo mismo podemos observar en la encuesta, que al consultarles sobre las formulaciones necesarias para los distintos tipos de acné, se encuentra a la cabeza los queratolíticos con el 22.22%, los desengrasantes con el 16.66% y los antiseborréicos con el 13.89%.

Al consultarles sobre la aceptabilidad que tendría el producto medicado con características cosméticas, el 62.5% estuvo de acuerdo en darle buena aceptación.

Analizando las pruebas experimentales se tiene, para el ensayo de viscosidad de loción una serie de lecturas cuyos valores promedios oscilan entre 600 y 625 c.p.; este dato es bastante aceptable por la forma de aplicación de esa presentación farmacéutica. Para la prueba de densidad sucede lo mismo, el dato obtenido es muy confiable para dicha especificación de este tipo de preparado.

Estudiando las pruebas de estabilidad como son: velocidad y altura de sedimentación para loción, tamaño de partícula y homogeneidad, estabilidad física o propiedades orgánolépticas; en todas se obtienen resultados que dentro de un control de calidad se consideran aceptables.

En la determinación de pH, se obtuvieron resultados que están acordes con las exigencias para un producto dermatológico, lo mismo para los excipientes, ya que deben tener un pH que debe ser levemente ácido o neutro.

En los resultados para los ensayos microbiológicos se comprobó la eficacia de cada una de las muestras estudiadas sobre los dos microorganismos de prueba; el Staphylococcus aureus y el Staphylococcus epidermidis, siendo este último más sensible a los fármacos aquí estudiados. La acción sobre las bacterias estudiadas es mayor usando la loción, después sigue la crema, continuando la pasta y por último los polvos compactos, lo que puede comprobarse claramente, observando las fotografías.

En la investigación clínica, se sacó el informe de 62 pacientes, dando resultados muy similares a los obtenidos en los métodos microbiológicos. También, según el criterio de los profesionales, esta afección generalmente es propia de la piel grasa; por lo que ellos recomiendan que la forma farmacéutica más eficaz es la loción, coincidiendo con los resultados obtenidos en este trabajo.

re: _____ Fecha: _____
 del Paciente _____ Edad _____ Sexo _____ Ocupación _____
 a Farmacéutica _____ Fórmula No. _____ Lote No. _____
 lización del Acné: frente _____ nariz _____ mejillas _____ mentón _____
 o de Infección: severo _____ Menos severo _____ Leve _____
 en: Nervioso _____ Hormonal _____ Alimenticio _____
 r de la Piel: Blanco _____ Moreno _____ Moreno Claro _____

Eficacia		Resultados	Observaciones	Aceptabilidad
Día	No. Aplicación			
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

ENCUESTA A DERMATOLOGOS SOBRE LA AFECCION DE ACNE

Nombre _____

Dirección del consultorio _____

Fecha _____

. ¿Cuántos casos de acné se le presentan para tratamiento, mensualmente? _____

. ¿Cuáles tipos de acné son los más frecuentes?

a. _____

b. _____

c. _____

De ellos, ¿cuál es el más común? _____

¿Qué medicamentos usa frecuentemente para los tipos:

a. _____ (x)

b. _____ (y)

c. _____ (z)

¿Clasifica Ud. según las clases de piel para seguir un tratamiento? _____ ¿Por qué? _____

¿Qué opinión tiene acerca de los productos del mercado?

¿Qué principios activos ha dado mejores resultados, para el tratamiento sintomático?

a. _____

b. _____

c. _____

¿Qué opina Ud. del uso del corticosteroides, especialmente en preparados para uso externo?

¿Qué Formulación exactamente necesita para cada tipo de acné?

a. _____

b. _____

c. _____

¿Qué forma farmacéutica recomienda, según la clase de piel?

Piel Grasa		Mixta		Seca
Loción	_____	Loción	_____	Loción _____
Pasta	_____	Pasta	_____	Pasta _____
Crema	_____	Crema	_____	Crema _____
Polvos	_____	Polvos	_____	Polvos _____
Compactos	_____	Compactos	_____	Compactos _____

¿Qué aceptabilidad tendría el producto medicado con características cosméticas,

Bueno _____

Regular _____

Mala _____

CENTRAL

. ¿Cuánto tiempo estima que debe durar el tratamiento sintomático del acné? _____

_____.

. ¿Usa las radiaciones o intervenciones quirúrgicas (sacacomedones) para el tratamiento de acné?

Si _____

No _____

¿En qué casos lo usa? _____

_____.

BIBLIOGRAFIA

- Bailey, W. Robert; Scott G., Evelyn. Diagnóstico Microbiológico, Aislamiento e Identificación de Microorganismos patógenos; Editorial Médica Panamericana, Argentina, Buenos Aires, 1973.
- Barreto, Luis Augusto. Metodología de Trabajos Escritos e Investigación. Facultad de Ciencias Económicas, Universidad Leonardo Da Vinci, San Salvador, El Salvador, C.A.
- Braunwald, Eugene; Isselbacher, Kurt J. Medicina Interna, 4a. Edición en español. Editorial Fournier, S.A. México, 1974.
- Basset, A. y Maleville, J. Los Eczemas y su Tratamiento, Buenos Aires, El Ateneo, 1972.
- Braverman, L.M. Manifestaciones Cutáneas de las Enfermedades Sistémicas. Editorial Toray, Barcelona, 1973.
- Catálogo Brookfield Engineering Laboratories INC. Massachusset, U.S.A.

- Control de Calidad de Productos Terminados Cosméticos, Revista de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela, Julio - Diciembre, 1973.
- Del Pozo, A.; De Iriarte E. Gastón. Enciclopedia Farmacéutica. Editorial Científico Médica, Barcelona, 1963. Tomo II.
- Helman, José. Farmacotecnia Teórica y Práctica, Editorial Continental, S.A. México, 3ra. edición, 1982. Tomo I, VII y VIII.
- Hernández Pérez, Enrique. Clínica Dermatológica, UCA Editores, 1ra. edición 1978, San Salvador, El Salvador.
- Howard, G. M. Perfumes, Cosméticos y Jabones, 3ra. edición, Editorial Commttee, 1973.
- Jawetz, Ernest; Melnick, Joseph L. Manual de Microbiología Médica. 5a. edición, Editorial Litográfica Maico, México, 1973.
- Kennet, A. T. Manual de Terapéutica Dermatológica, versión en español por Jorge Vidal Iliteras, Barcelona, Salvat, 1976.
- León Saleh, Mirian Adela. Instructivo para la Elaboración de un trabajo de Normalización para formas farmacéuticas, San Salvador, El Salvador, Universidad de El Salvador, 1980.

- Martin, Cook; Levallen, Osol; Tice Van Meeter. Farmacía Práctica de Remington, 2a. edición, UTEHA, México, 1965.

- Merck Sharp & Dohme. Manual Merck de Diagnóstico y Terapéutica, Laboratorio Internacional (M.S.D.), 4a. edición, Rahway, New Jersey, 1968.

- Manual de Prácticas de Análisis Bromatológico, Facultad de Química y Farmacia, Universidad de El Salvador, 1977

- Osol - Hoover, Remington, Pharmaceutical Sciences, fifteenth edition, Mack Publishing Company, Pennsylvania, 1975.

- Pons, Agustín Pedro. Revisión General Enciclopedia Médica del Hogar, 7a. edición, Editorial Argos Vergara, México, S.A. 1983.

- Pharmaceutical Information to Geygi, Sandoz, Roche, Ciba.

- Planas Chinchilla, Nestor Jaime. "Guía de Aplicación de un Sistema de Salarios por Incentivo en la Industria Salvadoreña", Vol. I. San Salvador, El Salvador, C.A. Universidad de El Salvador, 1980.

- Quiroga, Marcial; Guillot, Carlos F. Cosmética Dermatológica Práctica, 3ra. edición. Editorial El Ateneo, Buenos Aires, Argentina, 1969.

- Sbarbati, Nudelman, Norma. Estabilidad de Medicamentos, Editorial El Ateneo, Buenos Aires, 1975.

- Shao, Staphen. Estadística para Economistas y Administradores de Empresas, 8a. edición en español, Editorial Herrera Hermanos, S.A. México, 1973.